

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro


**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

(51) Internationale Patentklassifikation 7 : C07C 257/18, C07D 207/08, 277/24, 235/14, 231/12, 233/54, 213/50, 333/22, A61K 31/155, 31/40, 31/415, A61P 7/02		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/35859 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 22. Juni 2000 (22.06.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/09921 (22) Internationales Anmeldedatum: 13. Dezember 1999 (13.12.99)		(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, B Patente, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).	
(30) Prioritätsdaten: 198 58 029.0 16. Dezember 1998 (16.12.98) DE 199 48 101.6 7. Oktober 1999 (07.10.99) DE		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim/Rhein (DE).		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): PRIEPKE, Henning [DE/DE]; Birkenharder Strasse 11, D-88447 Warthausen (DE). KAUFFMANN, Iris [DE/DE]; Ölbachstrasse 10/1, D-88448 Attenweiler (DE). HAUEL, Norbert [DE/DE]; Marderweg 12, D-88433 Schemmerhofen (DE). RIES, Uwe [DE/DE]; Tannenstrasse 31, D-88400 Biberach (DE). NAR, Herbert [DE/DE]; Ulrika-Nisch-Strasse 8, D-88441 Mittelbiberach (DE). STASSEN, Jean, Marie [BE/DE]; Berggrabenweg 11, D-88447 Warthausen (DE). WIENEN, Wolfgang [DE/DE]; Kirschenweg 27, D-88400 Biberach (DE).			
(54) Title: SUBSTITUTED ARYL AND HETEROARYL DERIVATIVES, THEIR PRODUCTION AND THEIR USE AS MEDICINES			
(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE ARYL- UND HETEROARYLDERIVATE, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL			
(57) Abstract			
<p>The invention relates to new substituted aryl and heteroaryl derivatives of the general formula (I) Ar - A - HCR₁ - X - Y, in which A, Ar, X, Y and R₁ have the meanings given in claim 1, and to their tautomers, stereoisomers, mixtures and salts, notably physiologically compatible salts with inorganic or organic acids or bases, which present valuable properties. Accordingly, the compounds of the above general formula (I), in which Y does not contain a cyano group, notably have an antithrombotic action, and the compounds of the above general formula (I), in which Y does not contain a cyano group, are valuable intermediate products for the production of compounds of the general formula (I) in which R₅ is a possibly substituted aminomethyl, amidino or guanidino group.</p>			
(57) Zusammenfassung			
<p>Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Aryl- und Heteroarylderivate der allgemeinen Formel (I) Ar - A - HCR₁ - X - Y, in der A, Ar, X, Y und R₁ wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen. So weisen die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen Y keine Cyanogruppe enthält, insbesondere eine antithrombotische Wirkung auf, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen Y eine Cyanogruppe enthält, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) dar, in der R₅ eine gegebenenfalls substituierte Aminomethyl-, Amidino- oder Guanidinogruppe darstellt.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estonia						

Substituierte Aryl- und Heteroarylderivate, deren Herstellung
und deren Verwendung als Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte
Aryl- und Heteroarylderivate der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren
Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit
anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wert-
volle Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen Y
keine Cyanogruppe enthält, weisen wertvolle pharmakologische
Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wir-
kung, und

die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen Y
eine Cyanogruppe enthält, stellen wertvolle Zwischenprodukte
zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I dar,
in der R₅ eine gegebenenfalls substituierte Amino-C₁₋₃-alkyl-,
Amidino-, Guanidino- oder Guanidino-C₁₋₃-alkylgruppe darstellt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die neuen
Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sowie deren Her-
stellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen ent-
haltenden Arzneimittel und deren Verwendung.

In der obigen allgemeinen Formel bedeutet

- 2 -

A eine Ethinylengruppe, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Carboxy-C₁₋₃-alkylgruppe oder durch ein Chlor-, Brom- oder Jodatom substituierte Vinylen- oder Ethylengruppe,

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Carboxy-C₁₋₃-alkylgruppe,

Ar eine durch die Reste R₂ bis R₄ substituierte Phenylgruppe, wobei

R₂ eine C₁₋₆-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die jeweils im C₁₋₆- und C₁₋₃-Alkylteil durch eine Carboxy-, Phenyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₃-alkylamino-, C₃₋₇-Cycloalkylamino-, Phenylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylamino-, N-(C₁₋₄-Alkanoyl)-phenylamino-, Heteroarylarnino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-heteroarylarnino-, N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-phenylamino- oder N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-heteroarylaminogruppe substituiert sein können,

eine Carboxy-C₁₋₅-alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine C₁₋₃-Alkylamino-, N,N-Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert ist,

eine Carboxy-C₁₋₅-alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine n-C₂₋₅-Alkylenbrücke ersetzt sind,

eine Phenyl-, Phenoxy- oder Phenylsulfonylgruppe, die jeweils im Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können,

eine C₁₋₅-Alkylamino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-amino-, N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₅-alkylamino-, C₃₋₇-Cycloalkylamino-, N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-C₃₋₇-cycloalkylamino-, Phenylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylamino-, N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-phenylamino-, Heteroarylarnino-,

- 3 -

N-(C₁₋₃-Alkyl)-heteroarylaminoo- oder N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-heteroarylaminogruppe,

eine C₁₋₅-Alkylcarbonylamino-, C₃₋₇-Cycloalkylcarbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Heteroarylcarbonylamino-, C₁₋₅-Alkylsulfonylamino-, Arylsulfonylamino-, Heteroarylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₅-alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₃₋₇-cycloalkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-arylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-heteroarylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₅-alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-arylsulfonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-heteroarylsulfonylaminogruppe,
wobei

die vorstehend erwähnten N-(C₁₋₃-Alkyl)-teile zusätzlich durch eine Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe oder mit Ausnahme des α-Kohlenstoffatoms bezogen auf das Stickstoffatom auch durch eine Hydroxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, Ami-
no-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert sein können,

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

eine Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, C₃₋₇-Cycloalkylamino-, Aryl-amino-, Aryl-C₁₋₃-alkylamino-, Heteroarylamino- oder Hetero-aryl-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe, die jeweils am Aminostickstoff-atom durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, 2-Oxo-pyrrolidinylcarbonyl- oder Piperazinocarbonylgruppe substituiert sind, wobei zusätzlich

(i) die vorstehend erwähnte Aminogruppe, die durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylcarbonyl- oder Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe monosubstituiert ist, durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe oder durch eine N,N-Di-(C₁₋₅-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, und

(ii) der Alkylteil der vorstehend erwähnten C₁₋₃-Alkylcarbonylgruppe durch eine Carboxy-, Amino-, Hydroxy-, Carbony-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, Carbony-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylamino- oder Amino-C₁₋₃-alkylcarbonylaminogruppe oder durch eine Carboxy- oder Hydroxygruppe und durch eine Amino- oder Trifluoracetylaminogruppe substituiert ist,

eine Carbiminogruppe, die am Stickstoffatom durch eine Carbony-C₁₋₃-alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino- oder N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₃-alkylaminogruppe und am Kohlenstoffatom durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe, durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Heteroarylgruppe substituiert ist,

eine Heteroaryl- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkylgruppe, die jeweils im Heteroarylteil zusätzlich auch durch eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe oder durch eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe und durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein können,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte 5-Oxo-4,5-dihydro-pyrazolyl- oder 6-Oxo-4,5-dihydro-pyridazinylgruppe, in der ein Alkylsubstituent gleichzeitig durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann, oder

eine Carbonylgruppe, die

durch ein Wasserstoffatom, durch eine Hydroxy-, C₁₋₅-Alkoxy- oder C₃₋₅-Cycloalkoxygruppe,

durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte C₁₋₅-Alkyl- oder C₃₋₅-Cycloalkylgruppe,

- 5 -

durch eine durch eine Piperazinogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

durch eine Phenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Carboxygruppe substituiert sein kann,

durch eine Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, C₃₋₇-Cycloalkylamino-, Phenylamino- oder Heteroarylaminogruppe, die jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C₁₋₅-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, 2-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-ethyl-, 3-[Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino]-propyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, 2-(N-Carboxy-C₁₋₃-alkyl-C₁₋₃-alkylamino)-ethyl-, 3-(N-Carboxy-C₁₋₃-alkyl-C₁₋₃-alkylamino)-propyl- oder N-Carboxy-C₁₋₃-alkyl-C₁₋₃-alkylamino-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperidinylgruppe substituiert sein können,

durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Pyrrolyl-, Thienyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe, an die jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann,

durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Carboxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte C₃₋₆-Cycloalkylenimino-, C₅₋₈-Bicycloalkylenimino-, Morpholino-, Piperazino-, Dihydrodropyrazolo-, Tetrahydropyrazolo-, Tetrahydroisoxazolo-, Tetrahydropyrazinyl- oder Tetrahydropyridazinylgruppe oder

durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-, Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte C₃₋₆-Cycloalkyleniminogruppe,

- 6 -

durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Carboxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte C₅₋₈-Bicycloalkylenimino-, Morpholino-, Piperazino-, Dihydropyrazolo-, Tetrahydropyrazolo-, Tetrahydroisoxazolo-, Tetrahydropyrazinyl- oder Tetrahydropyridazinylgruppe substituiert ist,

R₃, ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Formyl- oder Trifluormethylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkanoylamino- oder N-(C₁₋₄-Alkanoyl)-C₁₋₃-alkylaminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylamino- oder Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

eine durch eine Carboxy- oder Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituierte C₂₋₃-Alkenylgruppe oder

eine gegebenenfalls am Kohlenstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Carbiminogruppe, die am Iminostickstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkoxy- oder Aminocarbonylaminogruppe substituiert ist,

oder R₂ und R₃ zusammen eine -CO-O-CH₂- oder -CO-O-CH₂CH₂-Gruppe und

R₄, ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₃₋₈-Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe darstellen,

oder Ar auch eine Heteroarylgruppe, die durch die vorstehend erwähnten Reste R₂ bis R₄ substituiert sein kann, welche wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 7 -

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Methylengruppe, eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-imino- oder N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-iminogruppe, wobei der Alkylteil der N-(C₁₋₃-Alkyl)-iminogruppe in 2- oder 3-Stellung zusätzlich durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkanoylamino- oder N-(C₁₋₄-Alkanoyl)-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert sein kann, und

Y eine durch eine Aminogruppe substituierte Cyclohexylgruppe oder eine durch den Rest R₅ substituierte Phenyl- oder Heteroarylgruppe, wobei die vorstehend erwähnte Phenylgruppe jeweils durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom oder durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe sowie die vorstehend erwähnte Heteroarylgruppe durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können und

R₅ ein Wasserstoffatom, eine Cyanogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine in vivo abspaltbare Gruppe substituierte Amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, Amidino-, Guanidino- oder Guanidino-C₁₋₃-alkylgruppe darstellt.

Unter den vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen ist eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte 5-gliedrige heteroaromatische Gruppe, die eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und eine oder zwei Stickstoffatome sowie deren partiell hydrierten Derivate, insbesondere deren Dihydroderivate, oder eine 6-gliedrige heteroaromatische Gruppe, die ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält, wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten 5- und 6-gliedrigen heteroaromatischen Ringen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, zu verstehen.

- 8 -

Ferner können die bei der Definition der Reste vorstehend erwähnten Carboxygruppen durch eine Tetrazolylgruppe oder durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ersetzt sein, z.B. durch eine Hydroxymethyl- oder Formylgruppe, durch eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C₁₋₆-Alkanol, ein Phenyl-C₁₋₃-alkanol, ein C₃₋₉-Cycloalkanol, wobei ein C₅₋₈-Cycloalkanol zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₅₋₈-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl- oder C₂₋₆-alkoxycarbonyl- oder C₂₋₆-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₄₋₈-Cycloalkenol, ein C₃₋₅-Alkenol, ein Phenyl-C₃₋₅-alkenol, ein C₃₋₅-Alkinol oder Phenyl-C₃₋₅-alquinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert ist, ein 1,3-Dihydro-oxo-1-isobenzofuranol oder ein Alkohol der Formel

$R_aCO-O-(R_bCR_c)-OH$, in dem

R_a eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₈-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

R_b ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₈-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R_c ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

und die der bei der Definition der Reste erwähnten Imino- oder Aminogruppen durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein, z.B. durch eine Hydroxygruppe, durch eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkan-

- 9 -

oylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, durch eine Allyloxycarbonylgruppe, durch eine C₁₋₁₆-Alkoxycarbonylgruppe wie die Methyloxycarbonyl-, Ethyloxycarbonyl-, Propyloxycarbonyl-, Isopropylloxycarbonyl-, Butyloxycarbonyl-, tert.Butyloxycarbonyl-, Pentyloxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecylloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, durch eine Phenyl-C₁₋₁₆-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethyloxycarbonyl- oder Phenylpropyloxycarbonylgruppe, durch eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxycarbonyl- oder R_aCO-O-(R_bCR_c)-O-CO-Gruppe, in der R_a bis R_b wie vorstehend erwähnt definiert sind.

Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, sowie die Alkanoyl- und ungesättigten Alkylteile, die mehr als 3 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert.Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I der vorliegenden Erfindung sind diejenigen, in denen

A eine Ethinylengruppe, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Carboxy-C₁₋₃-alkylgruppe oder durch ein Chlor-, Brom- oder Jodatom substituierte Vinylen- oder Ethylengruppe,

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Carboxy-C₁₋₃-alkylgruppe,

Ar eine durch die Reste R₂ bis R₄ substituierte Phenylgruppe, wobei

R₂ eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, Phenyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₃-alkylamino-, Phenylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylamino-, N-(C₁₋₄-Alkanoyl)-

- 10 -

phenylamino-, Heteroarylarnino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-heteroaryl-amino-, N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-phenylamino- oder N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-heteroarylaminogruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl- oder Phenylsulfonylgruppe, die jeweils im Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können,

eine C₁₋₃-Alkylamino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₃-alkylamino-, Phenylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylamino-, N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-phenylamino-, Heteroarylarnino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-heteroarylarnino- oder N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-heteroarylaminogruppe,

eine C₁₋₅-Alkylcarbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Heteroarylcarbonylamino-, C₁₋₅-Alkylsulfonylamino-, Arylsulfonylamino-, Heteroarylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₅-alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-arylcabonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-heteroarylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₅-alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-arylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-heteroarylsulfonylamino-, N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₅-alkylcarbonylamino-, N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-arylcabonylamino-, N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-heteroarylcarbonylamino-, N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₅-alkylsulfonylamino-, N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-arylsulfonylamino- oder N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-heteroarylsulfonylaminogruppe,

eine Carbiminogruppe, die am Stickstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino- oder N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₃-alkylaminogruppe und am Kohlenstoffatom durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe, durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Heteroarylgruppe substituiert ist,

- 11 -

eine Heteroaryl- oder Heteroaryl-C_{1..3}-alkylgruppe, die jeweils im Heteroarylteil zusätzlich auch durch eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe oder durch eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe und durch eine Carboxy-C_{1..3}-alkyl- oder C_{1..3}-Alkoxycarbonyl-C_{1..3}-alkylgruppe substituiert sein können, oder

eine Carbonylgruppe, die

durch ein Wasserstoffatom, durch eine Hydroxy-, C_{1..5}-Alkoxy- oder C_{3..-}-Cycloalkoxygruppe,

durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte C_{1..5}-Alkyl- oder C_{3..-}-Cycloalkylgruppe,

durch eine Phenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C_{1..3}-Alkyl-, Carboxy-C_{1..3}-alkyl-, C_{1..3}-Alkoxy- oder Carboxygruppe substituiert sein kann,

durch eine Amino-, C_{1..5}-Alkylamino-, C_{3..-}-Cycloalkylamino-, Phenylamino- oder Heteroarylaminogruppe, die jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C_{1..5}-Alkyl-, C_{5..-}-Cycloalkyl-, Phenyl-C_{1..3}-alkyl-, Carboxy-C_{1..3}-alkyl-, 2-[Di-(C_{1..3}-alkyl)-amino]-ethyl-, 3-[Di-(C_{1..3}-alkyl)-amino]-propyl-, Di-(C_{1..3}-alkyl)-amino-, 2-(N-Carboxy-C_{1..3}-alkyl-C_{1..3}-alkylamino)-ethyl-, 3-(N-Carboxy-C_{1..3}-alkyl-C_{1..3}-alkylamino)-propyl- oder N-Carboxy-C_{1..3}-alkyl-C_{1..3}-alkylamino-, Pyrrolidinyl- oder Piperidinylgruppe substituiert sein können,

durch eine gegebenenfalls durch eine C_{1..3}-Alkylgruppe substituierte Pyrrolyl-, Thienyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe, an die jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann,

- 12 -

durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Carboxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte C₃₋₆-Cycloalkylenimino-, C₅₋₈-Bicycloalkylenimino-, Morpholino-, Piperazino-, Dihydropyrazolo-, Tetrahydropyrazolo-, Tetrahydroisoxazolo-, Tetrahydropyrazinyl- oder Tetrahydropyridazinylgruppe oder

durch eine Pyrrolidinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnte Pyrrolidinogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-, Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine Formylgruppe,

eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkanoylamino- oder N-(C₁₋₄-Alkanoyl)-C₁₋₃-alkylaminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylamino- oder Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

eine durch eine Carboxy- oder Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituierte C₂₋₃-Alkenylgruppe oder

eine gegebenenfalls am Kohlenstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Carbiminogruppe, die am Iminostickstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkoxy- oder Aminocarbonylaminogruppe substituiert ist,

oder R₂ und R₃ zusammen eine -CO-O-CH₂- oder -CO-O-CH₂CH₂-Gruppe und

R₄ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe darstellen,

- 13 -

oder Ar auch eine Heteroarylgruppe, die durch die vorstehend erwähnten Reste R₂ bis R₄ substituiert sein kann,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1..3}-Alkylgruppen substituierte Methylengruppe, eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-(C_{1..3}-Alkyl)-imino- oder N-(Carboxy-C_{1..3}-alkyl)-iminogruppe, wobei der Alkylteil der N-(C_{1..3}-Alkyl)-iminogruppe in 2- oder 3-Stellung zusätzlich durch eine Amino-, C_{1..3}-Alkylamino-, Di-(C_{1..3}-Alkyl)-amino-, C_{1..4}-Alkanoylamino- oder N-(C_{1..4}-Alkanoyl)-C_{1..3}-alkylaminogruppe substituiert sein kann, und

Y eine durch eine Aminogruppe substituierte Cyclohexylgruppe oder eine durch den Rest R₅ substituierte Phenyl- oder Heteroarylgruppe, wobei die vorstehend erwähnte Phenylgruppe jeweils durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom oder durch eine C_{1..3}-Alkyl- oder C_{1..3}-Alkoxygruppe sowie die vorstehend erwähnte Heteroarylgruppe durch eine C_{1..3}-Alkylgruppe substituiert sein können und

R₅ ein Wasserstoffatom, eine Cyanogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine in vivo abspaltbare Gruppe substituierte Amino-, Amino-C_{1..3}-alkyl-, Amidino-, Guanidino- oder Guanidino-C_{1..3}-alkylgruppe darstellt.

bedeuten, deren Pro-Drugs, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze,

insbesondere jedoch diejenigen, in denen

A eine gegebenenfalls durch ein Chlor-, Brom- oder Jodatom substituierte Vinylengruppe, eine Ethylen- oder Ethinylengruppe,

R₁ ein Wasserstoffatom oder eine C_{1..3}-Alkylgruppe,

- 14 -

Ar eine durch eine Benzoylgruppe substituierte Pyridyl- oder Thienylgruppe,

eine durch eine Pyrrolidinocarbonylgruppe substituierte Bromfuranylgruppe oder

eine durch die Reste R₂ bis R₄ substituierte Phenylgruppe, wobei

R₂ eine Phenyl- oder Phenoxygruppe,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Phenyl-, Phenylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkanoyl)-phenylaminogruppe substituiert sein kann,

eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe,

eine Benzoyl- oder Phenylsulfonylgruppe, in denen jeweils der Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten Benzoylgruppen zusätzlich das Sauerstoffatom durch Carboxy-C₁₋₃-alkoxyimino- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxyiminogruppe ersetzt sein kann,

eine C₁₋₅-Alkylaminogruppe, die im Alkylteil durch eine Phenyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann, oder eine C₃₋₅-Cycloalkylaminogruppe, wobei die vorstehend erwähnten Gruppen jeweils am Aminstickstoffatom zusätzlich durch eine C₃₋₅-Cycloalkanoyl-, Benzoyl- oder Phenylsulfonylgruppe, durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkylcarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylcarbonylgruppe, in der der Alkylteil der Alkylcarbonylgruppe jeweils durch eine

- 15 -

Amino- oder Trifluoracetylaminogruppe substituiert sein kann, durch eine C_{2..4}-Alkanoylgruppe, die im Alkanoylteil durch eine Amino-, Carboxy-, C_{1..3}-Alkoxycarbonyl-, Carboxy-C_{1..3}-alkoxy-, C_{1..3}-Alkoxycarbonyl-C_{1..3}-alkoxy-, Carboxy-C_{1..3}-alkylaminocarbonyl-, C_{1..3}-Alkoxycarbonyl-C_{1..3}-alkylaminocarbonyl-, N-(C_{1..3}-Alkyl)-carboxy-C_{1..3}-alkylaminocarbonyl- oder N-(C_{1..3}-Alkyl)-C_{1..3}-Alkoxycarbonyl-C_{1..3}-alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann, durch eine Carboxy-C_{1..2}-alkylamino-carbonyl-, C_{1..3}-Alkoxycarbonyl-C_{1..2}-alkylaminocarbonyl-, Carboxy-C_{1..3}-alkylaminocarbonyl-C_{1..2}-alkylaminocarbonyl- oder C_{1..3}-Alkoxycarbonyl-C_{1..3}-alkylaminocarbonyl-C_{1..2}-alkylamino-carbonylgruppe substituiert ist,

eine Formyl-, Pyridylcarbonyl-, Thienylcarbonyl-, Imidazolylcarbonyl-, 1-Methyl-imidazolylcarbonyl-, Thiazolylcarbonyl- oder Indolylcarbonylgruppe,

eine gegebenfalls durch eine 1 oder 2 Methylgruppen substituierte Benzimidazol-1-yl-, Benzimidazol-1-yl-methyl- oder 5-Oxo-4,5-dihydro-pyrazol-3-ylgruppe,

eine durch eine Phenylgruppe, durch eine Phenylgruppe und eine C_{1..4}-Alkylgruppe oder durch eine oder zwei C_{1..4}-Alkylgruppen substituierte Pyrazol-1-ylgruppe, in der ein Alkyesubstituent gleichzeitig durch eine Carboxy- oder C_{1..3}-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann, oder

eine Carbonylgruppe, die

durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C_{1..3}-Alkoxycarbonylgruppe substituierte C_{1..5}-Alkylgruppe,

durch eine C_{3..5}-Cycloalkylgruppe,

durch eine Amino- oder C_{1..5}-Alkylaminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine C_{1..3}-Alkylgruppe, die durch eine C_{3..5}-Cycloalkyl-, Phenyl-, Pyrrolidinyl- oder Pyridinylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine

- 16 -

Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkylamino- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Pyrazolylgruppe substituiert ist,

durch eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, die durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierten Pyrrolidinogruppen zusätzlich durch eine Hydroxymethyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyloxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein können,

durch eine Morpholino-, Piperazino-, 4-Methyl-piperazino-, Piperazino-C₁₋₃-alkyl-, Dihydropyrazolo-, Tetrahydropyrazolo-, Tetrahydroisooxazolo- oder 7-Azabicycloheptylgruppe oder

durch eine gegebenenfalls im Alkylteil durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituierte N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-pyridylaminogruppe substituiert ist,

R₃ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, Amino- oder C₂₋₃-Alkanoylaminogruppe,

- 17 -

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylamino- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituierte C₂₋₃-Alkenylgruppe oder

eine gegebenenfalls am Kohlenstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Carbiminogruppe, die am Iminostickstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkoxy- oder Aminocarbonylaminogruppe substituiert ist,

oder R₂ und R₃ zusammen eine -CO-O-CH₂-Gruppe und

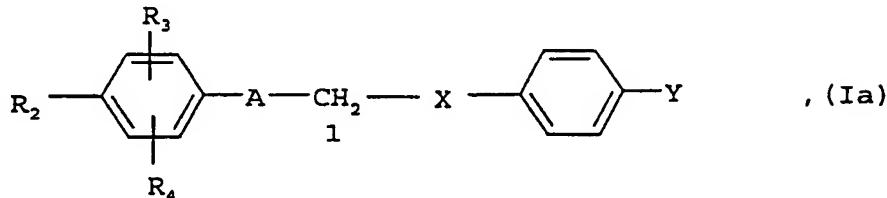
R₄ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe darstellen,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte -NH-Gruppe und

Y eine durch eine Aminogruppe substituierte Cyclohexylgruppe, eine durch eine Amidinogruppe, welche durch eine Benzoyl- oder C₁₋₈-Alkoxy carbonylgruppe substituiert sein kann, substituierte Phenylengruppe oder Pyridinylengruppe, wobei die vorstehend erwähnte Phenylengruppe durch eine Methyl- oder Methoxygruppe und die vorstehend erwähnte Pyridinylengruppe durch eine Methylgruppe substituiert sein kann, bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der allgemeinen Formel



in der

A eine Ethylen- oder Ethinylengruppe,

X ein Sauerstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Iminogruppe,

R₂ eine C₁₋₄-Alkylcarbonylamino- oder C₃₋₅-Cycloalkylcarbonylaminogruppe, die jeweils am Aminostickstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₂-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₂-alkyl-, Carboxy-C₁₋₂-alkylaminocarbonyl-C₁₋₂-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₂-alkylaminocarbonyl-C₁₋₂-alkylgruppe substituiert ist,

eine C₁₋₄-Alkylamino- oder C₃₋₅-Cycloalkylaminogruppe, die jeweils am Aminostickstoffatom durch eine durch eine gegebenenfalls im Alkylteil durch eine Aminogruppe substituierte Carboxy-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₂-alkylcarbonyl-, Carboxy-C₁₋₂-alkylaminocarbonyl-C₁₋₂-alkylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₂-alkylaminocarbonyl-C₁₋₂-alkylcarbonyl-, Carboxy-C₁₋₂-alkylaminocarbonyl-C₁₋₂-alkylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₂-alkylaminocarbonyl-C₁₋₂-alkylaminocarbonylgruppe, durch eine Carboxymethyloxymethylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-methyloxymethylcarbonyl-, Carboxy-methylaminomethylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-methylamino-methylcarbonyl-, N-Methyl-carboxymethylaminomethylcarbonyl-, N-Methyl-C₁₋₃-alkoxy carbonyl-carboxymethylaminomethylcarbonyl-, Aminomethylcarbonyl-, 2-Amino-ethylcarbonyl-, Carboxy-C₁₋₂-al-

- 19 -

kylaminocarbonylmethyloxymethylcarbonyl-, $C_{1..3}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1..2}$ -alkylaminocarbonylmethyloxymethylcarbonyl-, Carboxy- $C_{1..2}$ -alkylaminocarbonylmethylaminomethylcarbonyl-, $C_{1..3}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1..2}$ -alkylaminocarbonylmethylaminomethylcarbonyl-, N-Methyl-carboxy- $C_{1..2}$ -alkylaminocarbonylmethylaminomethylcarbonyl- oder N-Methyl- $C_{1..3}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1..2}$ -alkylaminocarbonylmethylaminomethylcarbonylgruppe substituiert ist, oder

eine Carbonylgruppe, die

durch eine Cyclopentylgruppe,

durch eine $C_{3..5}$ -Alkylgruppe, die zusätzlich durch eine Carboxy- oder $C_{1..3}$ -Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann,

durch eine am Aminstickstoffatom durch eine $C_{1..4}$ -Alkyl-, Carboxy- $C_{1..3}$ -alkyl- oder $C_{1..3}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1..3}$ -alkylgruppe substituierte $C_{1..4}$ -Alkylamino-, Phenylamino- oder Pyridylaminogruppe,

durch eine durch eine Methyl-, Hydroxymethyl-, Amino-, Carboxy-, $C_{1..3}$ -Alkoxycarbonyl-, Carboxy- $C_{1..2}$ -alkyl-, $C_{1..3}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1..2}$ -alkyl-, Carboxymethyloxymethyl-, $C_{1..3}$ -Alkoxycarbonylmethyloxymethyl-, Carboxymethylamino-methyl-, $C_{1..3}$ -Alkoxycarbonyl-methylaminomethyl-, Carboxy-methylaminocarbonylmethyloxymethyl- oder $C_{1..3}$ -Alkoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyloxymethylgruppe substituierte Pyrrolidinogruppe substituiert ist,

R, ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Carboxy-, $C_{1..3}$ -Alkoxycarbonyl-, Carboxymethyloxy-, $C_{1..3}$ -Alkoxycarbonyl-methyl-oxy-, Carboxymethylamino-, N-Methyl-carboxymethylamino-, $C_{1..3}$ -Alkoxycarbonylmethylamino-, N-Methyl- $C_{1..3}$ -Alkoxycarbonyl-methylamino-, Carboxymethylaminocarbonyl- oder $C_{1..3}$ -Alkoxycarbonylmethylaminocarbonylgruppe substituierte $C_{1..2}$ -Alkylgruppe,

eine durch eine Carboxy- oder C_{1..3}-Alkoxycarbonylgruppe substituierte Vinylgruppe,

R₄ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Ethyl- oder Trifluormethylgruppe und

Y eine gegebenenfalls durch eine C_{1..8}-Alkoxycarbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Amidinogruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der

A eine Ethylen- oder Ethinylengruppe,

X eine Iminogruppe,

R₂ eine C_{1..4}-Alkylaminocarbonylgruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine Carboxy-C_{1..2}-alkyl- oder C_{1..3}-Alkoxycarbonyl-C_{1..2}-alkylgruppe substituiert ist,

eine C_{1..4}-Alkylaminogruppe, die am Aminstickstoffatom durch eine Carboxy-C_{1..3}-alkylcarbonyl-, C_{1..3}-Alkoxycarbonyl-C_{1..3}-alkylcarbonyl-, Carboxy-C_{1..2}-alkylaminocarbonyl- oder C_{1..3}-Alkoxycarbonyl-C_{1..2}-alkylaminocarbonylgruppe gruppe substituiert ist, oder

eine Carbonylgruppe, die

durch eine C_{3..5}-Alkylgruppe, die zusätzlich durch eine Carboxy- oder C_{1..3}-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann,

durch eine am Aminstickstoffatom durch eine Carboxy-C_{1..3}-alkyl- oder C_{1..3}-Alkoxycarbonyl-C_{1..2}-alkylgruppe substituierte C_{1..4}-Alkylamino- oder Pyridylaminogruppe,

- 21 -

durch eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Pyrrolidinogruppe substituiert ist,

R₃ eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituierte C₁₋₂-Alkylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und

Y eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkoxy carbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Amidinogruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

Als besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

- (a) rac-4-{3-[5-Ethoxycarbonylmethyl-2-methyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]-propargylamino}benzamidin,
- (b) rac-4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]-propargylamino}benzamidin,
- (c) 4-[3-(2,5-Dimethyl-4-isopropylcarbonyl-phenyl)propargylamino]benzamidin,
- (d) 4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-methyl-N-pyridin-2-yl-aminocarbonyl)-phenyl]propargylamino}benzamidin,
- (e) 4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-methyl-N-pyridin-2-yl-aminocarbonyl)-phenyl]prop-1-ylamino}benzamidin,
- (f) 4-[3-(3-Methyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)-propargylamino]-benzamidin,

- 22 -

- (g) 4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-N-ethyl-carbonylamino)-phenyl]-propargylamino}benzamidin,
- (h) 4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-hydroxycarbonylmethyl-aminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin und
- (i) 4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-hydroxycarbonylmethyl-carbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

sowie deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach bekannten Verfahren beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

Ar wie eingangs erwähnt definiert ist und
 Z_1 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Iodatom oder eine Trifluormethylsulfonyloxygruppe, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 und X wie eingangs erwähnt definiert sind,
 Y' die für Y eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzt, daß eine vorhandene Amino- oder Iminogruppe durch einen üblichen Schutzrest geschützt ist, und
 A' eine Ethinylgruppe darstellt, gegebenenfalls anschließende katalytische Hydrierung und/oder Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

- 23 -

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Acetonitril, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid in Gegenwart eines Palladium-Katalysators wie Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)chlorid oder Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) in Gegenwart einer tertiären oder anorganischen Base wie Triethylamin, N-Isopropyl-diethylamin, Kalium-tert.butylat, Natriumcarbonat oder Cäsiumcarbonat und in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie einem Kupferhalogenid wie Kupfer(I)iodid und bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 40 und 100°C, durchgeführt (siehe auch K. Sonogashira, Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 3, Seite 52ff., Pergamon Press, Oxford 1991).

Die gegebenenfalls verwendeten Schutzreste und deren Abspaltung wird später beschrieben (siehe auch T. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley Interscience, New York 1981).

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der der Ar-A-Rest eine Carboxygruppe enthält und R_s wie eingangs erwähnt definiert ist oder der Ar-A-Rest wie eingangs erwähnt definiert ist und R_s eine Amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, Amidino- oder Guanidinogruppe darstellt oder der Ar-A-Rest eine Carboxygruppe enthält und R_s eine Amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, Amidino- oder Guanidinogruppe darstellt:

Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, R₁, und X wie eingangs erwähnt definiert sind,
Ar' und Y'' die für Ar und Y eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß

Ar' eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe überführ-

bare Gruppe enthält und Y" die für Y eingangs erwähnt Bedeutungen aufweist oder

Ar' die für Ar eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist und Y" eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, Amidino- oder Guanidinogruppe überführbare Gruppe oder

Ar' eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe enthält und Y" eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, Amidino- oder Guanidinogruppe überführbare Gruppe enthalten,

mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird, in der der Ar-A-Rest eine Carboxygruppe enthält und R_s wie eingangs erwähnt definiert ist oder der Ar-A-Rest wie eingangs erwähnt definiert ist und R_s eine Amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, Amidino- oder Guanidinogruppe darstellt oder der Ar-A-Rest eine Carboxygruppe enthält und R_s eine Amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, Amidino- oder Guanidinogruppe darstellt.

Als eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe kommt beispielsweise eine durch einen Schutzrest geschützte Carboxylgruppe wie deren funktionelle Derivate, z. B. deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Trimethylsilylester, Orthoester oder Iminoester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden,

deren Ester mit tertiären Alkoholen, z.B. der tert. Butylester, welche zweckmäßigerweise mittels Behandlung mit einer Säure oder Thermolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, und

- 25 -

deren Ester mit Aralkanolen, z.B. der Benzylester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, in Betracht.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/-Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Enthält eine Verbindung der allgemeinen Formel IV beispielsweise die tert.Butyl- oder tert.Butyloxycarbonylgruppe, so können diese auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen 40 und 120°C, abgespalten werden.

Enthält eine Verbindung der allgemeinen Formel IV beispielsweise die Benzyloxy- oder Benzyloxycarbonylgruppe, so können diese auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei

- 26 -

Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar abgespalten werden.

c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₅ eine Amidinogruppe darstellt:

Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, Ar, R₁ und X wie eingangs erwähnt definiert sind und Y'' einen der für Y eingangs erwähnten Reste mit der Maßgabe bedeutet, daß R₅ eine Z₁-(HN=)C-Gruppe darstellt, in der

Z₁ eine Alkoxy- oder Aralkoxygruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy- oder Benzyloxygruppe oder eine Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe wie die Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio- oder Benzylthiogruppe darstellt,

mit einem Ammoniumsalz wie Diammoniumcarbonat oder Ammoniumacetat.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel V erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer entsprechenden Cyanoverbindung mit einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder durch Umsetzung eines entsprechenden Amids mit einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethyloxonium-tetrafluorborat in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vor-

zugsweise jedoch bei 20°C, oder eines entsprechenden Nitrils mit Schwefelwasserstoff zweckmä^ßigerweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylformamid und in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschließender Alkylierung des gebildeten Thioamids mit einem entsprechenden Alkyl- oder Arylalkylhalogenid.

Bei der vorstehend beschriebenen Umsetzung kann gleichzeitig an eine elektronenreiche oder elektronenarme Dreifachbindung eine Halogenwasserstoffaddition erfolgen.

d) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₅ eine Amidinogruppe darstellt, die durch eine Hydroxygruppe substituiert ist:

Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, Ar, R₁ und X wie eingangs erwähnt definiert sind und Y'' einen der für Y eingangs erwähnten Reste mit der Maßgabe bedeutet, daß R₅ eine Z₁-HN=C-Gruppe darstellt, in der

Z₁ eine Alkoxy- oder Aralkoxygruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy- oder Benzyloxygruppe oder eine Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe wie die Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio- oder Benzylthiogruppe darstellt,

mit Hydroxylamin oder dessen Salzen.

Die Umsetzung wird zweckmä^ßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Wasser, Methanol/Wasser, Tetrahydrofuran, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan oder Dioxan-/Wasser in Gegenwart einer Base wie Triethylamin bei Tempera-

- 28 -

turen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

e. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Carbonyl-, Imino- oder N-(C_{1..3}-Alkyl)-iminogruppe darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel I



in der

A, Ar und R₁ wie eingangs erwähnt definiert sind und Z₂ eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe, z.B. ein Brom- oder Iodatom, eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

Y wie eingangs erwähnt definiert ist und U eine Hydroxy-, Mercapto-, Hydroxycarbonyl-, Imino- oder N-(C_{1..3}-Alkyl)-iminogruppe bedeutet.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenechlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Di-oxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

f. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Ar und/oder Y einen in-vivo abspaltbaren Rest enthalten:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

- 29 -

$\text{Ar}'' - \text{A} - \text{HCR}_1 - \text{X} - \text{Y}'''$, (VIII)

in der

A, R_1 , und X wie eingangs erwähnt definiert sind,
 Ar'' und Y''' die für Ar und Y eingangs erwähnten Bedeutungen
mit der Maßgabe besitzen, daß

Ar'' eine Carboxygruppe enthält und Y''' die für Y eingangs erwähnt Bedeutungen aufweist oder

Ar'' die für Ar eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist und
 Y''' eine Amino-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, Amidino- oder Guanidino-
gruppe enthält oder

Ar'' eine Carboxygruppe und Y''' eine Amino-, Amino- C_{1-3} -alkyl-,
Amidino- oder Guanidinogruppe überführbare Gruppe enthalten,
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$\text{Z}_3 - \text{R}_2$, (IX)

in der

R_2 eine C_{1-8} -Alkoxy carbonylgruppe, eine $\text{R}_a\text{CO-O-(R}_b\text{CR}_c\text{)}$ -Gruppe
oder den Acylrest einer der eingangs erwähnten in vivo ab-
spaltbaren Reste, wobei R_a bis R_c wie eingangs erwähnt defi-
niert sind, und

Z_3 eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B.
ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, oder eine p-Nitrophenylgruppe
oder auch, wenn Ar'' eine Carboxygruppe enthält, eine Hydroxy-
gruppe bedeuten.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Me-
thanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Di-
oxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in
Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines
wasserentziehenden Mittels und gegebenenfalls in Gegenwart
einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base,

- 30 -

vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX, in der Z, eine nukleofuge Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX, in der Z, eine Hydroxygruppe darstellt, wird die Umsetzung gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benztriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Bedeutet in einer Verbindung der allgemeinen Formel IX Z, eine Hydroxygruppe, so kann die Umsetzung auch mit einem seiner reaktionsfähigen Derivate wie deren Ester, Imidazolide oder Halogeniden vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid oder Ether und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiä-

- 31 -

ren organische Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₅ eine Amidinogruppe darstellt, so kann diese durch Alkylierung mit einem Halogenessigsäurederivat, durch anschließende Hydrolyse und Decarboxylierung in eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte entsprechende Amidinoverbindung übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₅ eine Hydroxyamidinogruppe darstellt, so kann diese mittels katalytischer Hydrierung in eine entsprechende Amidinoverbindung übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Doppel- oder Dreifachbindung enthält, so kann diese mittels katalytischer Hydrierung in eine entsprechende gesättigte Verbindung übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X ein Schwefelatom darstellt, so kann diese mittels Oxidation in eine entsprechende Sulfinyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine Tetrahydropyrazolocarbonylgruppe darstellt, so kann diese mittels Oxidation in eine entsprechende 4,5-Dihydropyrazolocarbonyl-Verbindung übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carbonylgruppe enthält, so kann diese mittels einem entsprechenden Oxim in eine entsprechende Oximverbindung übergeführt werden und/oder

- 32 -

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels eines entsprechenden Amins in ein entsprechendes Amid übergeführt werden.

Die anschließende Alkylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silberkarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

Die anschließende Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan, durchgeführt.

Die anschließende Decarboxylierung wird in Gegenwart einer Säure wie vorstehend beschrieben bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die nachträgliche katalytische Hydrierung wird vorzugsweise in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle und in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt.

- 33 -

Die nachträgliche Oxidation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. in Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Methylenchlorid, Essigsäure, Essigsäure/-Acetanhydrid, verdünnter Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, je nach dem verwendeten Oxidationsmittel zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -80 und 100°C durchgeführt.

Zur Herstellung einer entsprechenden Sulfinylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem Äquivalent des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 0 bis 20°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Trifluoressigsäure bei 0 bis 50°C oder mit m-Chlorperbenzoësäure in Methylenchlorid, Chloroform oder Dioxan bei -20 bis 80°C, mit Natriummetaperjodat in wäßrigem Methanol oder Ethanol bei -15 bis 25°C, mit Brom in Eisessig oder wäßriger Essigsäure gegebenenfalls in Gegenwart einer schwachen Base wie Natriumacetat, mit N-Bromsuccinimid in Ethanol, mit tert.-Butylhypochlorit in Methanol bei -80 bis -30°C, mit Jodbenzodichlorid in wäßrigem Pyridin bei 0 bis 50°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0 bis 20°C und mit Sulfurylchlorid in Methylenchlorid bei -70°C, der hierbei erhaltene Thioether-Chlor-Komplex wird zweckmäßigerweise mit wäßrigem Ethanol hydrolysiert.

Zur Herstellung einer Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation ausgehend von einer entsprechenden Sulfinylverbindung zweckmäßigerweise mit einem oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels oder ausgehend von einer entsprechenden Sulfenylverbindung zweckmäßigerweise mit zwei oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig/Acetanhydrid, Trifluoressigsäure oder in Ameisensäure bei 20 bis 100°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoësäure in Eisessig, Tri-

- 34 -

fluoresigsäure, Methylenchlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure, Natriumperjodat oder Kaliumpermanganat in Essigsäure, Wasser/Schwefelsäure oder in Aceton bei 0 bis 20°C.

Zur Herstellung einer 4,5-Dihydropyrazolocarbonylverbindung der allgemeinen Formel I kann die Oxidation auch mittels Luftsauerstoff in einem der oben erwähnten Lösungsmittel bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

Die nachträgliche Oximbildung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol/Toluol in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie Molekularsieb vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt.

Die nachträgliche Amidbildung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benztriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Ami-

- 35 -

no-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden (siehe auch T. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley Interscience, New York 1981).

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert.Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise

- 36 -

jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung eines tert.Butyl- oder tert.Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Wasser, Methylchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan.

Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer katalytischen Menge Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(O) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart eines Überschusses von einer Base wie Morpholin oder 1,3-Dimedon bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)chlorid in einem Lösungsmittel wie wässrigem Ethanol und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]-octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis IX, welche teilweise literaturbekannt sind, erhält man nach literaturbekannten Verfahren, des weiteren wird ihre Herstellung in den Beispielen beschrieben.

So erhält man beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel II durch Umsetzung eines entsprechenden substituierten Halogenbenzols mit einer entsprechenden Verbindung,

eine Verbindung der allgemeinen Formel III durch Umsetzung eines entsprechenden Anilins mit einem Propargylhalogenid und anschließende Überführung des so erhaltenen substituierten Anilins in eine Verbindung der allgemeinen Formel III nach bekannten Methoden, z.B. durch Pinner-Reaktion, sowie

- 37 -

die Verbindungen der allgemeinen Formeln IV, V, VI und VIII zweckmäßigerweise nach üblichen Methoden wie sie in der vorliegenden Erfindung beschrieben werden.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren sowie die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, die eine Doppelbindung enthalten in ihre cis/trans-Isomere aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/- oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinäsüre oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelaesüre, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt

beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthyl-oxy carbonylrest in Betracht.

Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze wertvolle Eigenschaften auf.

So weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen Y keine Cyanogruppe enthält, wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung, welche vorzugsweise auf einer Thrombin oder Faktor Xa beeinflussenden Wirkung beruht, beispielsweise auf einer thrombinhemmenden oder Faktor Xa-hemmenden Wirkung, auf einer die aPTT-Zeit verlängernden Wirkung und auf einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen wie z. B. Trypsin, Urokinase Faktor VIIa, Faktor IX, Faktor XI und Faktor XII, und die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen Y eine Cyanogruppe enthält, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, in der R_s eine gege-

- 39 -

benenfalls substituierte Aminomethyl-, Amidino- oder Guanidinomethylgruppe darstellt.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = rac-4-{3-[5-Ethoxycarbonylmethyl-2-methyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]-propargylamino}benzamidin,

B = rac-4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]-propargylamino}benzamidin,

C = 4-[3-(2,5-Dimethyl-4-isopropylcarbonyl-phenyl)propargylamino]benzamidin,

D = 4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-methyl-N-pyridin-2-yl-aminocarbonyl)-phenyl]propargylamino}benzamidin,

E = 4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-methyl-N-pyridin-2-yl-aminocarbonyl)-phenyl]prop-1-ylamino}benzamidin,

F = 4-[3-(3-Methyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)-propargylamino]-benzamidin,

G = 4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-N-ethylcarbonylamino)-phenyl]-propargylamino}benzamidin,

H = 4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-hydroxycarbonylmethyl-aminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin und

I = 4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-hydroxycarbonylmethyl-carbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

auf ihre Wirkung auf die aPTT-Zeit-Verlängerung wie folgt untersucht:

- 40 -

Material:-Plasma, aus humanem Citratblut,
-PTT-Reagenz, Boehringer Mannheim (524298),
-Calcium-Lösung (0.025 Mol/l), Behring Werke, Marburg
(ORH 056/57),
-Diethylbarbiturataacetat-Puffer, Behring Werke, Mar-
burg (ORWH 60/61),
-Biomatic B10 Koagulometer, Desaga, Wiesloch.

Durchführung:

Die Bestimmung der aPTT-Zeit erfolgte mit einem Biomatic B10-Koagulometer der Firma Desaga.

Die Testsubstanz wird in die vom Hersteller vorgeschriebenen Testgefäß en mit 0,1 ml humanem Citrat-Plasma und 0,1 ml PTT-Reagenz gegeben. Der Ansatz wird für drei Minuten bei 37°C inkubiert. Durch Zugabe von 0.1 ml Calcium-Lösung wird die Gerinnungsreaktion gestartet. Gerätebedingt erfolgt mit der Eingabe der Calcium-Lösung die Messung der Zeit bis zur Gerinnung des Ansatzes. Als Kontrolle dienten Ansätze bei denen 0,1 ml DBA-Puffer zugegeben wird.

Gemäß der Definition wird über eine Dosis-Wirkungskurve die effektive Substanzkonzentration ermittelt, bei der die aPTT-Zeit gegenüber der Kontrolle verdoppelt wird.

- 41 -

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	aPTT-Zeit (ED ₂₀₀ in µM)
A	0.23
B	0.45
C	0.97
D	0.23
E	0.69
F	0.54
G	0.29
H	0.20
I	0.45

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung venöser und arterieller thrombotischer Erkrankungen, wie zum Beispiel der Behandlung von tiefen Beinvenen-Thrombosen, der Verhinderung von Reocclusionen nach Bypass-Operationen oder Angioplastie (PT(C)A), sowie der Occlusion bei peripheren arteriellen Erkrankungen wie Lungenembolie, der disseminierten intravaskulären Gerinnung, der Prophylaxe der Koronarthrombose, der Prophylaxe des Schlaganfalls und der Verhinderung der Occlusion von Shunts. Zusätzlich sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur antithrombotischen Unterstützung bei einer thrombolytischen Behandlung, wie zum Beispiel mit rt-PA oder Streptokinase, zur Verhinderung der Langzeitrestenose nach PT(C)A, zur Verhinderung der Metastasierung und des Wachstums von koagulationsabhängigen Tumoren und von fibrinabhängigen Entzündungsprozessen geeignet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0,1 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe 0,1 bis 50 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 30 mg/kg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß her-

- 42 -

gestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fett-haltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfundung näher erläutern:

Beispiel 1

rac-N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[5-ethoxycarbonylmethyl-2-methyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]propargylamino]benzamidin

a. 4-Brom-2,5-dimethyl-benzoësäure

Bei -78°C wird zu einer Lösung aus 43.63 g (0.162 Mol) 2,5-Dibrom-p-xylol, 100 ml (0.16 Mol) einer 1.6 molaren n-Butyl-lithium-Lösung in Hexan zugetropft und 1 Stunde nachgerührt. Anschließend leitet man 4 Stunden lang trockenes Kohlendioxid in die Lösung ein. Es wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 16 Stunden nachgerührt. Nach langsamer Zugabe von 210 ml 2N Salzsäure, trennt man die Phasen, extrahiert die Wasserphase 2 x mit je 200 ml Ether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit konz. NaCl-Lösung und trocknet mit Na_2SO_4 . Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt mit 200 ml 2N NaOH versetzt und die erhaltene braune Lösung 3 x mit 100 ml Diethylether extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit konz. HCl angesäuert und der daraufhin ausfallende Niederschlag abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 34.99 g (94 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 2:1)

b. 4-Brom-2-ethoxycarbonylmethyl-5-methyl-benzoësäure

Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung, welche aus 4.2 ml (30 mMol) Diisopropylamin und 19 ml einer 1.6 molaren n-Butyl-lithium-Lösung in Hexan hergestellt wird, in 35 ml Tetrahydrofuran wird innerhalb von 2.5 Stunden eine Lösung von 1.7 ml (14 mMol) Diethylcarbonat und 2.3 g (10 mMol) 4-Brom-2,5-dimethyl-benzoësäure in 15 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Anschließend wird auf 0°C erwärmt, in 200 ml 3%ige NH_4Cl -Lösung gegossen, mit Essigsäure auf pH 6 gebracht und mit Essigester ausgeschüttelt. Die Essigesterphase wird mit 14%iger NaCl-Lösung gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der verbleibende Rückstand mehrmals in wenig Diisopropylether/Petrolether digeriert und anschließend getrocknet.

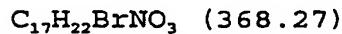
- 44 -

Ausbeute: 1.95 g (65 % der Theorie),
 R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3:7
+ 1 Tropfen Eisessig)

c. rac-N- (4-Brom-2-ethoxycarbonylmethyl-5-methyl-benzoyl)-2-methyl-pyrrolidin

Zu einer Lösung aus 1.9 g (6.31 mMol) 4-Brom-2-ethoxycarbonylmethyl-5-methyl-benzoësäure in 660 ml Tetrahydrofuran/H₂O (9:1) wird nacheinander 2.2 g (6.85 mMol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat, 2.41 ml (13.9 mMol) N,N-Diisopropyl-ethylamin und 0.27 g (2.0 mMol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol zugegeben. Nach 10-minütigem Rühren gibt man 0.59 g (6.94 mMol) rac-2-Methyl-pyrrolidin zu, röhrt 19 Stunden nach und verdünnt anschließend mit 200 ml Essigester. Die erhaltene Lösung wird mit 14%iger NaCl-Lösung gewaschen und 2 x mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 14%iger NaCl-Lösung gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 98:2) erhält man die gewünschte Verbindung.

Ausbeute: 2.00 g (86 % der Theorie),
 R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3:7
+ 1 Tropfen Eisessig)



Massenspektrum: M⁺ = 367/369 (Bromisotope)
(M+H)⁺ = 368/370 (Bromisotope)
(M-H)⁺ = 366/368 (Bromisotope)

d. 4-Propargylamino-benzonitril

Eine Lösung aus 23.6 g (0.20 Mol) 4-Amino-benzonitril, 16.6 ml (0.22 Mol) Propargylbromid und 38.3 ml (0.22 Mol) Diisopropyl-ethylamin werden in 500 ml Toluol 27 Stunden auf 90°C erwärmt. Anschließend wird mit Essigester verdünnt, 3 x mit H₂O gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 20:80 bis 75:25) gereinigt.

- 45 -

Ausbeute: 22.9 g (73 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3:7)

e. 4-Propargylamino-benzamidin

Eine Lösung aus 5.0 g (32 mMol) 4-Propargylamino-benzonitril wird in 150 ml mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol erst 3 Stunden bei 0°C, dann 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird bei maximal 30°C Badtemperatur im Vakuum entfernt und durch 250 ml absolutem Ethanol ersetzt. Anschließend setzt man 10.7 g (0.11 Mol) Ammoniumcarbonat zu und röhrt 36 Stunden. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand wird in 200 ml Methylenchlorid/Ethanol (94:6) aufgenommen, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, konzentriert und durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 90:10 bis 75:25) gereinigt.

Ausbeute: 6.52 g (97 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 80:20)

f. N-(4-tert.Butoxycarbonylamidino-phenyl)-propargylamin

Eine Lösung aus 1.9 g (9.06 mMol) 4-Propargylamino-benzamidin und 2.35 g (10.8 mMol) Pyrokohlensäure-di-tert.butylester in 50 ml Tetrahydrofuran wird bei 5°C langsam mit 45 ml 0.2N NaOH versetzt und 2.5 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der feste Rückstand wird mit H₂O gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 2.2 g (88 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.41 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)

g. rac-N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[5-ethoxycarbonylmethyl-2-methyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]propargylamino]benzamidin

Eine Lösung aus 1.00 g (2.72 mMol) N-(4-Brom-2-ethoxycarbonylmethyl-5-methyl-benzoyl)-2-methyl-pyrrolidin, 1.11 g (4.07 mMol) N-tert.Butoxycarbonyl-4-propargylamino-benzamidin und 10.4 ml (13.5 mMol) Triethylamin in 3.0 ml Acetonitril wird 15 Minuten unter Stickstoff gerührt, dann nacheinander mit 0.32 g (0.277 mMol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palla-

- 46 -

dium(0) und 0.11 g (0.578 mMol) Kupfer(I)iodid versetzt und 1 Stunden bei 90°C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 99:1 bis 95:5) gereinigt.

Ausbeute: 0.18 g (12 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Methylenchlorid:Ethanol = 19:1)

C₃₂H₄₀N₄O₅ (560.69)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 561

(M-H)⁻ = 559

Beispiel 2

rac-4-[3-[5-Ethoxycarbonylmethyl-2-methyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]propargylamino]benzamidin

Eine Lösung aus 0.36 g (0.642 mMol) rac-N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[5-ethoxycarbonylmethyl-2-methyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]propargylamino]benzamidin in 20 ml Methylenchlorid und 3 ml Trifluoressigsäure wird 4 Stunden gerührt.

Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 95:5 bis 80:20) gereinigt.

Ausbeute: 0.20 g (54 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.3 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)

C₂₇H₃₂N₄O₃ x CF₃COOH (460.58/574.61)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 461

Beispiel 3

rac-4-[3-[5-Hydroxycarbonylmethyl-2-methyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]propargylamino]benzamidin

Ein Gemisch aus 146 mg (0.254 mMol) rac-4-[3-[5-Ethoxycarbonylmethyl-2-methyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]propargylamino]benzamidin, 3.5 ml Tetrahydrofuran, 2.5 ml H₂O und 1.3 ml 1N LiOH-Lösung wird 5 Stunden gerührt. Dann gibt man 78 mg (1.45 mMol) Ammoniumchlorid zu, röhrt 16 Stunden

- 47 -

nach und destilliert das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird mit H₂O verrieben, abgesaugt und mit wenig H₂O gewaschen.

Ausbeute: 35 mg (29 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.35 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)

C₂₅H₂₈N₄O₃ × HCl (432.53/468.99)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 433

(M-H)⁺ = 431

Beispiel 4

4-[3-Methyl-4-[(thiazol-2-yl)carbonyl]-phenyl]-propargyl-amino}benzamidin

a. 2-(4-Brom-2-methyl-benzoyl)-thiazol

2.0 g (13 mMol) 2-Trimethylsilylthiazol und 6.1 g (26 mMol) 4-Brom-2-methyl-benzoësäurechlorid werden unter Eisbadkühlung vereinigt und 3 Stunden auf 80°C erhitzt. Das Rohprodukt wird in 30 ml Essigester aufgenommen, mit H₂O, gesättigter NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen, getrocknet und durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylchlorid) gereinigt.

Ausbeute: 1.4 g (40 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 20:80)

b. 4-[3-Methyl-4-[(thiazol-2-yl)carbonyl]-phenyl]-propargylamino}benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1g aus 2-(4-Brom-2-methyl-benzoyl)-thiazol, 4-Propargylamino-benzonitril, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), Kupfer(I)iodid und Triethylamin in Acetonitril.

Ausbeute: 72% der Theorie,

R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 20:80)

c. 4-[3-Methyl-4-[(thiazol-2-yl)carbonyl]-phenyl]-propargylamino}benzamidin

0.7 g (2 mMol) 4-[3-Methyl-4-[(thiazol-2-yl)carbonyl]-phenyl]-propargylamino}benzonitril wird in 50 ml mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol zuerst 2 Stunden bei 0°C,

- 48 -

dann 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird bei maximal 30°C Badtemperatur im Vakuum entfernt und durch 50 ml absolutem Ethanol ersetzt. Man setzt 1.4 g Ammoniumcarbonat zu und röhrt 16 Stunden. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 98:2 bis 80:20) gereinigt.

Ausbeute: 0.7 g (88 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90:10:1)

C₂₁H₁₈N₄OS × HCl (374.47/410.93)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 375

Beispiel 5

4-[3-(4-Biphenyl)-propargylaminolbenzamidin

a. 4-[3-(4-Biphenyl)-propargylaminolbenzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1g aus 4-Brombiphenyl, 4-Propargylaminobenzonitril, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), Kupfer(I) iodid und Triethylamin in Acetonitril.

Ausbeute: 29% der Theorie,

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 25:75)

b. 4-[3-(4-Biphenyl)-propargylaminolbenzamidin

In eine Lösung aus 0.50 g (1.6 mMol) 4-[3-(4-Biphenyl)-propargylamino]benzonitril und 0.78 ml (5.6 mMol) Triethylamin in 25 ml absolutem Pyridin wird solange Schwefelwasserstoff eingeleitet, bis kein Ausgangsprodukt laut Dünnschichtchromatographie mehr nachweisbar ist. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert, der erhaltene Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und mit 2N HCl und H₂O gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in 25 ml Aceton aufgenommen und mit 2.0 ml (32 mMol) Methyliodid versetzt. Nach 20 Stunden werden die flüchtigen Bestandteile abdestilliert, das Rohprodukt in 35 ml Ethanol und 15 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 2.8 g (36 mMol) Ammoniumacetat versetzt. Das Reak-

- 4.9 -

tionsgemisch wird 8 Stunden bei 40°C und 60 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, im Vakuum konzentriert und durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 98:2 bis 80:20) gereinigt.

Ausbeute: 0.57 g (78 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 80:20)

C₂₂H₁₉N₃ x HI (325.41/453.32)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 326

Beispiel 6

4-[3-[3-(2-Methyl-benzimidazol-1-yl-methyl)-phenyl]-propargylamino]benzamidin

a. 1-(3-Brombenzyl)-2-methylbenzimidazol

Zu einer Lösung aus 1.32 g (10 mMol) 2-Methyl-benzimidazol in 10 ml absolutem Dimethylsulfoxid gibt man zuerst 1.23 g (11 mMol) Kalium-tert.butylat und nach 45 Minuten 2.62 g (10.5 mMol) 3-Brom-benzylbromid zu und röhrt 4 Stunden. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Essigester verdünnt, 3 x mit 14%iger NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet, konzentriert und durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Petrol-ether/Essigester = 9:1 bis Essigester) gereinigt.

Ausbeute: 2.4 g (80 % der Theorie),

C₁₅H₁₃BrN₂ (301.19)

Massenspektrum: M⁺ = 300/302 (Bromisotope)

b. 4-[3-[3-(2-Methylbenzimidazol-1-yl-methyl)-phenyl]-propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1g aus 1-(3-Brombenzyl)-2-methylbenzimidazol, N-tert.Butoxycarbonyl-4-propargylamino-benzamidin, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), Kupfer(I)-iodid und Triethylamin in Acetonitril und anschließende Abspaltung des tert.Butoxycarbonylrestes durch Trifluoressigsäure analog Beispiel 2.

Ausbeute: 55% der Theorie,

R_f-Wert: 0.13 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 80:20)

- 50 -



Massenspektrum: $(M+H)^+ = 394$

$(M+2H)^{++} = 197.6$

Beispiel 7

4-[3-[3-Methyl-4-(2-methyl-benzimidazol-1-yl)-phenyl]-propanoylamino]benzamidin

a. N-(2-Nitrophenyl)-4-brom-2-methyl-anilin

Ein Gemisch aus 2.9 ml (27.5 mMol) 2-Fluor-nitrobenzol, 10.55 g (55 mMol) 4-Brom-2-methyl-anilin und 1.60 g (27.5 mMol) sprühgetrocknetes Kaliumfluorid wird auf 180°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in Methylenechlorid aufgenommen, mit H₂O, mit 10%iger Salzsäure und wiederum H₂O gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, konzentriert und durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 75:25) gereinigt.

Ausbeute: 5.95 g (70 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.69 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 75:25)

b. N-(2-Aminophenyl)-4-brom-2-methyl-anilin

Eine Suspension aus 5.34 g (17.4 mMol) N-(2-Nitrophenyl)-4-brom-2-methyl-anilin und 1.7 g Platin auf Kohle wird in 100 ml Dichlormethan und 100 ml Methanol bei einem Wasserstoffdruck von 3 bar 1 Stunde gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat wird eingedampft.

Ausbeute: 4.8 g (100 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 75:25)

c. 1-(4-Brom-2-methyl-phenyl)-2-methyl-benzimidazol

Ein Gemisch aus 5.22 g (18.8 mMol) N-(2-Aminophenyl)-4-brom-2-methyl-anilin und 7.1 ml (75.2 mMol) Essigsäureanhydrid wird 30 Stunden zum Sieden erhitzt, mit 15 ml Eisessig versetzt und weitere 30 Stunden zum Sieden erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch konzentriert und durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid) gereinigt.

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 75:25)

- 51 -

d. 4-[3-[3-Methyl-4-(2-methyl-benzimidazol-1-yl)-phenyl]-propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1g aus 1-(4-Brom-2-methyl-phenyl)-2-methyl-benzimidazol, N-tert.Butoxycarbonyl-4-propargylamino-benzamidin, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), Kupfer(I)iodid und Triethylamin in Acetonitril und anschließende Abspaltung des tert.Butoxycarbonylrestes durch Trifluoressigsäure analog Beispiel 2.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.13 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 80:20)

C₂₅H₂₃N₅ x CF₃COOH (393.49/507.51)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 394

(M+2H)⁺⁺ = 197.6

Beispiel 8

4-[3-[4-(3-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-3-methyl-phenyl]-propargylamino]benzamidin

a. 1-(4-Iod-2-methyl-phenyl)-3-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-5-phenyl-pyrazol

Eine Mischung aus 2.5 g (8.78 mMol) 4-Iod-2-methyl-phenylhydrazin (hergestellt analog J. Am. Chem. Soc. 78, 5854-5857 (1956)), 1.93 g (8.78 mMol) 4,6-Dioxo-6-phenyl-hexansäure (hergestellt analog Synthesis 1991, 18-20) und 1.22 ml (8.78 mMol) Triethylamin in 70 ml Methanol wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden die flüchtigen Bestandteile abdestilliert, das erhaltene Rohprodukt in 100 ml Ether aufgenommen, mit 1N HCl gewaschen und die wäßrige Phase mit 50 ml Ether und 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, konzentriert und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 98:2) gereinigt.

Ausbeute: 2.26 g (60 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 95:5)

$C_{19}H_{17}IN_2O_2$ (432.26)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 433
 $(M+Na)^+$ = 455
 $(M-H)^-$ = 431

b. 3-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-1-(4-iod-2-methyl-phenyl)-5-phenyl-pyrazol

Ein Gemisch aus 2.26 g (5.23 mMol) 1-(4-Iod-2-methyl-phenyl)-3-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-5-phenyl-pyrazol und 0.93 g (5.75 mMol) N,N'-Carbonyldiimidazol in 50 ml Ethanol wird 1 Stunde gerührt, dann mit 5.0 ml absolutem Ethanol versetzt, 1 Stunden zum Sieden erhitzt, konzentriert und durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenechlorid bis Methylenchlorid/Ethanol = 98:2) gereinigt.

Ausbeute: 1.4 g (58 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 99:1)

$C_{21}H_{21}IN_2O_2$ (460.32)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 461
 $(2M+Na)^+$ = 943

d. 4-[3-[4-(3-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-3-methyl-phenyl]-propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1g aus 3-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-1-(4-iod-2-methyl-phenyl)-5-phenyl-pyrazol, N-tert.Butoxycarbonyl-4-propargylamino-benzamidin, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), Kupfer(I)iodid und Triethylamin in Acetonitril und anschließende Abspaltung des tert.Butoxycarbonylrestes durch Trifluoressigsäure analog Beispiel 2.

Ausbeute: 71% der Theorie,

R_f -Wert: 0.13 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 6:4)

$C_{31}H_{31}N_5O_2 \times CF_3COOH$ (505.63/619.65)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 506

Beispiel 94-[3-(3-Methyl-4-morpholinocarbonyl-phenyl)propargylthio]-benzamidina. N-[4-(3-Hydroxy-propin-1-yl)-2-methyl-benzoyl-morpholin]

Hergestellt analog Beispiel 1g aus N-(4-Brom-2-methyl-benzoyl)-morpholin, Propargylalkohol, Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0), Kupfer(I)iodid und Triethylamin in Acetonitril.

Ausbeute: 46% der Theorie,

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 6:4)

b. N-[4-(3-Methylsulfonyl-propin-1-yl)-2-methyl-benzoyl]-morpholin

Ein Gemisch aus 0.90 g (3.5 mMol) N-[4-(3-Hydroxy-propin-1-yl)-2-methyl-benzoyl]-morpholin, 0.45 g (3.9 mMol) Methansulfonsäurechlorid und 1.0 ml (7 mMol) Triethylamin in 20 ml Tetrahydrofuran wird 1 Stunde bei Raumtemperatur geführt. Dann wird Eiswasser zugegeben, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen und konzentriert.

Ausbeute: 2.0 g braunes Öl (83 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.72 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak = 90:10:1)

c. 4-[3-(3-Methyl-4-morpholinocarbonyl-phenyl)propargyl-thiolbenzonitril]

Eine Lösung aus 1.0 g (3mMol) N-[4-(3-Methylsulfonyl-propin-1-yl)-2-methyl-benzoyl]-morpholin, 4-Cyano-thiophenol und 5 ml N,N-Diisopropyl-ethylamin in 10 ml Dimethylformamid wird 30 Minuten auf 100°C erhitzt. Anschließend wird mit 50 ml Essigester verdünnt, 2 x mit 14%iger NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet, konzentriert und durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Gradientenelution: Methylenchlorid bis Methylenchlorid/Ethanol = 98:2) gereinigt.

Ausbeute: 0.8 g (73 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.62 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 95:5)

- 54 -

d. 4-[3-(3-Methyl-4-morpholinocarbonyl-phenyl)propargyl-thio]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[3-(3-Methyl-4-morpholinocarbonyl-phenyl)propargylthio]benzonitril, mit Chlorwas-serstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 87% der Theorie,

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak
= 50:45:5)

C₂₂H₂₃N₃O₂S x HCl (393.53/429.99)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 394

Beispiel 10

E-4-{3-[3-(2-Ethoxycarbonyl-vinyl)-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl]propargylamino}benzamidin

a. 5-Brom-1,3-dihydro-isobenzofuran-1-on

Eine Lösung aus 0.43 g (2.0 mMol) 4-Brom-2-methyl-benzoësäure, 0.34 g (1.9 mMol) N-Brom-succinimid und 20 mg Azaisobutter-säurenitril in 7 ml Propionsäuremethylester wird unter Stick-stoffatmosphäre 1 Stunde zum Sieden erhitzt und mit einer Quecksilber-Dampf Flamme bestrahlt. Das Reaktionsgemisch wird konzentriert, in Methylenchlorid aufgenommen, mit H₂O gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 5:95 bis 15:85) gereinigt.

Ausbeute: 0.23 g (54 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 20:80)

C₈H₅BrO₂ (213.03)

Massenspektrum: M⁺ = 212/214 (Bromisotope)

b. N-(4-Brom-2-hydroxymethyl-benzoyl)-pyrrolidin

Ein Gemisch aus 2.55 g (11.9 mMol) 5-Brom-1,3-dihydro-iso-benzofuran-1-on und 1.3 ml (15.5 mMol) Pyrrolidin in 15 ml Ethanol wird 8 Stunden zum Sieden erhitzt: Dann wird erneut 1.3 ml Pyrrolidin zugegeben und weitere 22 Stunden erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt, in Essigester aufgenommen, mit H₂O gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und durch

- 55 -

Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 99:1 bis 99:2) gereinigt.

Ausbeute: 3.01 g (89 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 95:5)

c. N-(4-Brom-2-formyl-benzoyl)-pyrrolidin

Zu einer Lösung aus 4.0 g (14 mMol) N-(4-Brom-2-hydroxymethyl-benzoyl)-pyrrolidin in 80 ml Methylenchlorid gibt man portionsweise -verteilt über mehrere Stunden- insgesamt 25 g Mangandioxid zu und röhrt insgesamt 30 Stunden. Anschließend wird über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute 3.3 g (84 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 95:5)

d. E-N-[4-Brom-2-(2-ethoxycarbonyl-vinyl)-benzoyl]-pyrrolidin

Eine Lösung aus 1.27 g (4.5 mMol) N-(4-Brom-2-formyl-benzoyl)-pyrrolidin und 1.65 g (4.5 mMol) Carboethoxymethylentriphenylphosphoran in 45 ml Toluol wird 4 Stunden auf 80°C erwärmt. Nach Entfernen des Lösungsmittel wird durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 99:1 bis 99:2) gereinigt.

Ausbeute: 1.07 g (67 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1).

e. E-4-{3-[3-(2-Ethoxycarbonyl-vinyl)-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl]propargylamino}benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1g aus E-N-[4-Brom-2-(2-ethoxycarbonyl-vinyl)-benzoyl]-pyrrolidin, N-tert.Butoxycarbonyl-4-propargylamino-benzamidin, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), Kupfer(I)iodid und Triethylamin in Acetonitril und anschließende Abspaltung des tert.Butoxycarbonylrestes durch Trifluoressigsäure analog Beispiel 2.

Ausbeute: 56% der Theorie,

R_f-Wert: 0.17 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₆H₂₈N₄O₃ x CF₃COOH (444.54/558.56)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 445

Beispiel 11

N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-(2,5-dimethyl-4-isopropylcarbonyl-phenyl)propargylaminolbenzamidin]

a. 4-Brom-2,5-dimethyl-1-isopropylcarbonyl-benzol

Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung aus 13.5 g (50 mMol) 2,5-Dibrom-p-xylol in 100 ml Tetrahydrofuran tropft man 31.2 ml (50 mMol) einer 1.6 molaren n-Butyl-lithium-Lösung in Hexan zu, röhrt 30 Minuten und versetzt dann mit 4.5 ml (50 mMol) Isobutyronitril. Man lässt das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmen, röhrt 1 Stunde, versetzt dann mit 50 ml 2N HCl und 70 ml Diethylether und röhrt weitere 16 Stunden. Man trennt die wässrige Phase ab und extrahiert diese 2 x mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet, eingeengt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Petrolether bis Petrol-ether/Essigester = 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 6.08 g (48 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 9:1).

C₁₂H₁₅BrO (255.16)

Massenspektrum: M⁺ = 254/256 (Bromisotope)

b. N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-(2,5-dimethyl-4-isopropylcarbonyl-phenyl)propargylaminolbenzamidin]

Hergestellt analog Beispiel 1g aus 4-Brom-2,5-dimethyl-1-isopropylcarbonyl-benzol, N-tert.Butoxycarbonyl-4-propargylamino-benzamidin, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), Kupfer(I)iodid und Triethylamin in Acetonitril.

Ausbeute: 57 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 98:2)

C₂₇H₃₃N₃O₃ (447.58)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 448

Beispiel 12

4-[3-(2,5-dimethyl-4-isopropylcarbonyl-phenyl)propargyl-aminobenzamidin]

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-(2,5-dimethyl-4-isopropylcarbonyl-phenyl)propar-gylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 34 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₂H₂₅N₃O x CF₃COOH (347.46/461.88)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 348

Beispiel 13

4-{3-[4-[(1-Methyl-imidazol-2-yl)carbonyl]-phenyl]-propargyl-amino}benzamidin

a. 2-(4-Iod-benzoyl)-1-methyl-imidazol

0.82 g (10 mMol) 1-Methyl-imidazol und 2.7 g (10 mMol) 4-Iod-benzoësäurechlorid werden unter Eisbadkühlung in 10 ml Aceto-nitril vereinigt, mit 1.4 ml (10 mMol) Triethylamin versetzt und anschließend 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt wird in 30 ml Essigester aufgenommen, mit H₂O gewaschen, getrocknet, im Vakuum konzentriert und durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid) gereinigt.

Ausbeute: 1.9 g (51 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.62 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 60:40)

b. 4-{3-[4-[(1-Methyl-imidazol-2-yl)carbonyl]-phenyl]-propar-gylamino}benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1g aus 2-(4-Iod-benzoyl)-1-methyl-imidazol, 4-Propargylamino-benzonitril, Tetrakis(triphenyl-phosphin)palladium(0), Kupfer(I) iodid und Triethylamin in Ace-tonitril.

Ausbeute: 39 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 60:40)

- 58 -

c. 4-[3-[4-[(1-Methyl-imidazol-2-yl)carbonyl]-phenyl]-propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[3-[4-[(1-Methyl-imidazol-2-yl)carbonyl]-phenyl]-propargylamino]benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat. Ausbeute: 77 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

C₂₁H₁₉N₅O x HCl (357.42/393.89)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 358

(M+2H)⁺⁺ = 179.6

(M+HCl)⁺ = 394/396 (Chlorisotope)

Beispiel 14

4-[3-Methyl-4-[(1-methyl-imidazol-2-yl)carbonyl]-phenyl]-propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[3-Methyl-4-[(1-methyl-imidazol-2-yl)carbonyl]-phenyl]-propargylamino]benzonitril (hergestellt analog Beispiel 13b) mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.39 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

C₂₂H₂₁N₅O x HCl (371.45/407.91)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 372

Beispiel 15

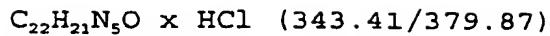
4-[3-[4-[(Imidazol-2-yl)carbonyl]-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[3-[4-[(Imidazol-2-yl)carbonyl]-phenyl]-propargylamino]benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

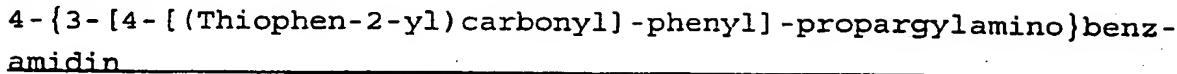
- 59 -



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 344$

$(\text{M}+2\text{H})^{++} = 172.7$

Beispiel 16



Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[3-[4-[(Thiophen-2-yl)carbonyl]-phenyl]-propargylamino]benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

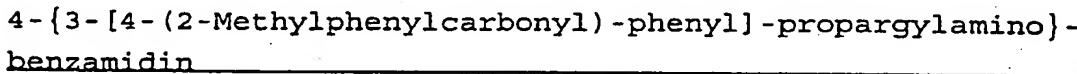
Ausbeute: 85 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.45 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 360$

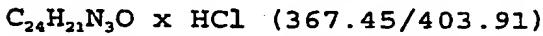
Beispiel 17



Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[3-[4-(2-Methylphenylcarbonyl)-phenyl]-propargylamino]benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

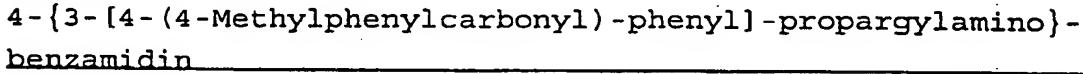
Ausbeute: 80 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 368$

Beispiel 18



Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[3-[4-(4-Methylphenylcarbonyl)-phenyl]-propargylamino]benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.15 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

- 60 -

$C_{24}H_{21}N_3O \times HCl$ (367.45/403.91)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 368$
 $(2M+H)^{++} = 735$

Beispiel 19

$4-\{3-[4-(2-Chlorphenylcarbonyl)-phenyl]-propargylamino\}benzamidin$

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-
 $4-\{3-[4-(2-chlorphenylcarbonyl)-phenyl]-propargylamino\}-$
benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 52 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.29 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1 und
1 Tropfen Essigsäure)

$C_{23}H_{18}ClN_3O \times CF_3COOH$ (387.87/501.90)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 388/390$ (Chlorisotope)

Beispiel 20

$4-\{3-[4-(3-Chlorphenylcarbonyl)-phenyl]-propargylamino\}benzamidin$

Hergestellt analog Beispiel 4c aus $4-\{3-[4-(3-Chlorphenylcarbonyl)-phenyl]-propargylamino\}benzonitril$, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 61 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

$C_{23}H_{18}ClN_3O \times HCl$ (387.87/424.33)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 388/390$ (Chlorisotope)

Beispiel 21

$4-\{3-[4-(4-Chlorphenylcarbonyl)-phenyl]-propargylamino\}-$
benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-
 $4-\{3-[4-(2-chlorphenylcarbonyl)-phenyl]-propargylamino\}-$
benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 42 % der Theorie,

- 61 -

R_f -Wert: 0.28 (Kieselgel; Methylchlorid/Ethanol = 4:1 und 1 Tropfen Essigsäure)

$C_{23}H_{18}ClN_3O \times CF_3COOH$ (387.87/501.90)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 388/390 (Chlorisotope)

Beispiel 22

4-[3-[4-(Pyrid-2-yl-carbonyl)-phenyl]-propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[3-[4-(Pyrid-2-yl-carbonyl)-phenyl]-propargylamino]benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 47 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.48 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

$C_{22}H_{18}N_4O \times HCl$ (354.42/390.88)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 355

Beispiel 23

4-[3-[4-(Pyrid-3-yl-carbonyl)-phenyl]-propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[4-(pyrid-3-yl-carbonyl)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 89 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.37 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

$C_{22}H_{18}N_4O \times CF_3COOH$ (354.42/468.44)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 355

Beispiel 24

4-[3-[4-(Pyrid-4-yl-carbonyl)-phenyl]-propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[4-(pyrid-4-yl-carbonyl)-phenyl]-propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

- 62 -

Ausbeute: 84 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

C₂₂H₁₈N₄O x CF₃COOH (354.42/468.44)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 355

Beispiel 25

4-[3-(2-Methyl-4-phenylcarbonyl-phenyl)-propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[3-(2-Methyl-4-phenylcarbonyl-phenyl)-propargylamino]benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 47 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₄H₂₁N₃O x HCl (367.45/403.91)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 368

Beispiel 26

4-[3-(3-Methyl-4-phenylcarbonyl-phenyl)-propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[3-(3-Methyl-4-phenylcarbonyl-phenyl)-propargylamino]benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 50 % der Theorie;

R_f-Wert: 0.16 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₄H₂₁N₃O x HCl (367.45/403.91)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 368

Beispiel 27

4-[3-(4-Phenylcarbonyl-phenyl)-propargylaminobenzamidin

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[3-(4-Phenylcarbonyl-phenyl)-propargylamino]benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

- 63 -

R_f -Wert: 0.13 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 4:1)

$C_{23}H_{19}N_3O \times HCl$ (353.42/389.88)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 354

Beispiel 28

4-[3-(2-Amino-4-phenylcarbonyl-phenyl)-propargylamino]benzamidin

a. 4-Iod-3-nitro-benzophenon

Unter Eisbadkühlung werden nacheinander 5.3 g (17 mMol) 4-Iod-3-nitrobenzoësäure und 8.0 g (60 mMol) Aluminiumtrichlorid in 70 ml Benzol eingetragen. Anschließend wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann in Eiswasser gegossen, mit Methylenchlorid extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert.

Ausbeute: 5.4 g (90 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.83 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3:7)

b. 3-Amino-4-iod-benzophenon

Ein Gemisch aus 5.0 g (14 mMol) 4-Iod-3-nitro-benzophenon, 7.5 g (42 mMol) Natiumdithionit, 40 ml Pyridin und 15 ml Wasser wird 2 Stunden auf 40°C erwärmt. Anschließend wird im Vakuum konzentriert, mit Eiswasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Ausbeute: 3.4 g (76 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.60 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3:7)

c. 4-[3-(2-Amino-4-phenylcarbonyl-phenyl)-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1g aus 3-Amino-4-iod-benzophenon, N-tert.Butoxycarbonyl-4-propargylamino-benzamidin, Tetrakis-(triphenylphosphin)palladium(0), Kupfer(I)iodid und Triethylamin in Acetonitril und anschließende Abspaltung des tert.Butoxycarbonylrestes durch Trifluoressigsäure analog Beispiel 2. Ausbeute: 54 % der Theorie,

- 64 -

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

C₂₃H₂₀N₄O × CF₃COOH (368.46/482.48)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 369

Beispiel 29

4-[3-(2-Acetamido-4-phenylcarbonyl-phenyl)-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1g aus 3-Acetamido-4-iod-benzophenon, N-tert.Butoxycarbonyl-4-propargylamino-benzamidin, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), Kupfer(I)iodid und Triethylamin in Acetonitril und anschließende Abspaltung des tert.Butoxycarbonylrestes durch Trifluoressigsäure analog Beispiel 2.

Ausbeute: 61 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

C₂₅H₂₂N₄O₂ × CF₃COOH (410.49/524.51)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 411

Beispiel 30

4-{3-[4-(2-Methoxycarbonyl-phenylcarbonyl)-phenyl]-propargylamino}benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-{3-[4-(2-Methoxycarbonyl-phenylcarbonyl)-phenyl]-propargylamino}benzonitril, Chlorwasserstoffgas gesättigtem Methanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 18 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.1 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₅H₂₁N₃O₃ × HCl (411.46/447.92)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 412

- 65 -

Beispiel 31

4-[3-[4-(2-Hydroxycarbonyl-phenylcarbonyl)-phenyl]-propargyl-amino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-[3-[4-(2-Methoxycarbonyl-phenylcarbonyl)-phenyl]-propargylamino]benzamidin und Lithium-hydroxid und anschließender Behandlung mit Ammoniumchlorid.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

$C_{24}H_{19}N_3O_3 \times HCl$ (397.43/433.89)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 398

$(M+Na)^+$ = 420

$(M+2Na)^{++}$ = 221.6

Beispiel 32

4-[1-Methyl-3-(4-phenylcarbonyl-phenyl)-propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[1-Methyl-3-(4-phenylcarbonyl-phenyl)-propargylamino]benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.52 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

$C_{24}H_{21}N_3O \times HCl$ (367.47/403.93)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 368

Beispiel 33

3-Methoxy-4-[3-(4-phenylcarbonyl-3-methyl-phenyl)-propargyl-amino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 3-Methoxy-4-[3-(4-phenylcarbonyl-3-methyl-phenyl)-propargylamino]benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 29 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.24 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

$C_{25}H_{23}N_3O_2 \times HCl$ (397.48/433.94)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 398

Beispiel 34

4-[3-(5-Phenylcarbonyl-pyrid-2-yl)-propargylamino]benzamidin
Hergestellt analog Beispiel 1g aus 2-Chlor-5-phenylcarbonyl-pyridin, N-tert.Butoxycarbonyl-4-propargylamino-benzamidin, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), Kupfer(I) iodid und Triethylamin in Acetonitril und anschließende Abspaltung des tert.Butoxycarbonylrestes durch Trifluoressigsäure analog Beispiel 2.

Ausbeute: 47 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

C₂₂H₁₈N₄O x CF₃COOH (354.42/468.44)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 355

Beispiel 35

4-[3-(5-Phenylcarbonyl-thiophen-2-yl)-propargylamino]benzamidin

Eine Lösung aus 1.2 g (2.6 mMol) N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-(5-phenylcarbonyl-thiophen-2-yl)-propargylamino]benzamidin und 4 ml Trimethylsilyliodid in 50 ml Methylenchlorid wird 3 Stunden gerührt, dann mit 50 ml Methylenchlorid und 25 ml Ethanol verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, konzentriert und durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 49:1 bis 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 20 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

C₂₁H₁₇N₃OS x HI (359.46/487.37)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 360

- 67 -

Beispiel 36

4-[3-(4-Isopropylcarbonyl-phenyl)propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[3-(4-Isopropylcarbonyl-phenyl)propargylamino]benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 24 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.13 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₀H₂₁N₃O × HCl (319.41/355.87)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 320

(M+H+HCl)⁺ = 356/358 (Chlorisotope)

Beispiel 37

4-[3-(4-Cyclopentylcarbonyl-phenyl)propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[3-(4-Cyclopentylcarbonyl-phenyl)propargylamino]benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 53 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₂H₂₃N₃O × HCl (345.44/381.90)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 346

Beispiel 38

4-[3-(4-tert.Butylcarbonyl-2,5-dimethyl-phenyl)propargylamino]benzamidin

Hergestellt aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-(4-tert.butylcarbonyl-2,5-dimethyl-phenyl)propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure analog Beispiel 2.

Ausbeute: 18 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1 + 1 Tropfen Essigsäure)

C₂₃H₂₇N₃O × CF₃COOH (361.49/475.51)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 362

Beispiel 39

4-[3-[4-(1,1-Dimethyl-2-ethoxycarbonyl-ethylcarbonyl)-2,5-dimethyl-phenyl]propargylamino]benzamidin

a. 4-(4-Brom-2,5-dimethyl-phenyl)-3,3-dimethyl-4-oxo-butan-säure

Zu einer Suspension aus 1.44 g (ca. 30 mMol) 50%iges Natriumhydrid in Öl in 300 ml Tetrahydrofuran wird innerhalb von 5 Minuten eine Lösung aus 2.85 g (10 mMol) 4-(4-Brom-2,5-dimethyl-phenyl)-4-oxo-butansäure zugetropft und 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Anschließend wird auf Raumtemperatur abgekühlt, 2.8 ml Methyliodid zugetropft und erneut 2.5 Stunden zum Sieden erhitzt. Es wird in 150 ml Wasser gegossen und das organische Lösungsmittel wird abdestilliert. Die wäßrige Phase wird 2x mit Petrolether gewaschen, mit Salzsäure angesäuert und mit Methylenechlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und konzentriert.

Ausbeute: 2.45 g (78 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel; Essigester/Petrolether 30:70 + 1 Tropfen Essigsäure)

C₁₄H₁₁BrO₃ (313.19)

Massenspektrum: (M-H)⁻ = 311/313 (Bromisotope)

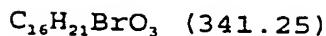
b. 4-(4-Brom-2,5-dimethyl-phenyl)-3,3-dimethyl-4-oxo-butan-säureethylester

Eine Lösung aus 3.2 g (10 mMol) 4-(4-Brom-2,5-dimethyl-phenyl)-3,3-dimethyl-4-oxo-butansäure in Tetrahydrofuran wird mit 3.60 g (11 mMol) Carbonyldiimidazol versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird durch 20 ml Ethanol ersetzt und es wird 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Dann wird das Lösungsmittel abdestilliert, das Rohprodukt wird in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, konzentriert und durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3:97) gereinigt.

Ausbeute: 2.95 g (87 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1:9)

- 69 -



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 341/343$ (Bromisotope)
 $(\text{M}+\text{Na})^+ = 363/365$ (Bromisotope)

c. 4-[3-[4-(1,1-Dimethyl-2-ethoxycarbonyl-ethylcarbonyl)-2,5-dimethyl-phenyl]propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1g aus 4-(4-Brom-2,5-dimethyl-phenyl)-3,3-dimethyl-4-oxo-butansäureethylester, N-tert.Butoxycarbonyl-4-propargylamino-benzamidin, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), Kupfer(I) iodid und Triethylamin in Acetonitril und anschließende Abspaltung des tert.Butoxycarbonylrestes durch Trifluoressigsäure analog Beispiel 2.

Ausbeute: 9 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 434$

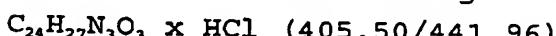
Beispiel 40

4-[3-[4-(1,1-Dimethyl-2-hydroxycarbonyl-ethylcarbonyl)-2,5-dimethyl-phenyl]propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-[3-[4-(1,1-Dimethyl-2-ethoxycarbonyl-ethylcarbonyl)-2,5-dimethyl-phenyl]propargylamino]benzamidin und Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Ammoniumchlorid.

Ausbeute: 50 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.3 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 406$

Beispiel 41

4-[3-(4-Pyrrolidinocarbonyl-phenyl)-propargylaminolbenzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-(4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)-propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

- 70 -

Ausbeute: 37 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.29 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1 und
1 Tropfen Essigsäure)

C₂₁H₂₂N₄O × CF₃COOH (346.44/460.46)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 347

Beispiel 42

4-[3-(3-Methyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-(3-methyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)-propargyl-amino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 52 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1 und
1 Tropfen Essigsäure)

C₂₂H₂₄N₄O × CF₃COOH (360.46/474.48)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 361
(M+2H)⁺⁺ = 181

Beispiel 43

4-[3-(2,5-Dimethyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)-propargyl-aminolbenzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-(2,5-dimethyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)-propargyl-amino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 20 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₃H₂₆N₄O × CF₃COOH (374.49/488.51)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 375

- 71 -

Beispiel 444-[N-Methyl-3-(3-methyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)-propargylaminobenzamidin]

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[N-Methyl-3-(3-methyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)-propargylamino]benzonitril, Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat. Ausbeute: 67 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.19 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

$C_{23}H_{26}N_4O \times HCl$ (374.49/410.95)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 375$

Beispiel 45rac-4-[3-[4-(2-Methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]-propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus rac-N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]-propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 32 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.34 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1 und 1 Tropfen Essigsäure)

$C_{22}H_{24}N_4O \times CF_3COOH$ (360.48/474.48)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 361$

$(M+2H)^{++} = 181$

Beispiel 46rac-4-[3-[3-Methyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]-propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus rac-N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[3-methyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]-propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.31 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1 und 1 Tropfen Essigsäure)

$C_{23}H_{26}N_4O \times CF_3COOH$ (374.49/488.51)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 375$

Beispiel 47

rac-4-[3-[2-Methyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]-propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus rac-N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[2-methyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]-propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₃H₂₆N₄O × CF₃COOH (374.49/488.51)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 375

Beispiel 48

4-[3-(2-Methyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)-propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-(2-methyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)-propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₂H₂₄N₄O × CF₃COOH (360.46/474.48)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 361

Beispiel 49

rac-2-Methoxy-4-[3-[3-methyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]-propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 4c aus rac-2-Methoxy-4-[3-methyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]-propargylamino]-benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 23 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1 und 1 Tropfen Essigsäure)

C₂₄H₂₈N₄O₂ × HCl (404.52/440.98)

- 73 -

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 405$
 $(2M+H)^+ = 809$

Beispiel 50

4-[1-Methyl-3-(3-methyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)-propargylaminobenzamidin]

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[1-Methyl-3-(3-methyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)-propargylamino]benzonitril, Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat. Ausbeute: 79 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

C₂₃H₂₆N₄O₂ x HCl (374.49/410.96)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 375$

Beispiel 51

rac-4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl-propargylamino}benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus rac-N-tert.Butoxycarbonyl-4-{3-[2,5-dimethyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]-propargylamino}benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 4 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.1 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₄H₂₈N₄O x CF₃COOH (388.51/502.54)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 389$

Beispiel 52

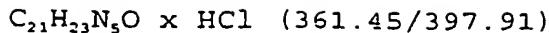
2-[3-(3-Methyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)-propargylamino]-5-amidino-pyridin

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 2-[3-(3-Methyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)-propargylamino]-5-cyano-pyridin, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

- 74 -



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 362$

Beispiel 53

4-[3-(3-Methyl-4-tetrahydropyrazolocarbonyl-phenyl)-propargyl-aminobenzamidin]

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-{3-[3-methyl-4-(2-butoxycarbonyl-tetrahydropyrazolo-carbonyl)-phenyl]-propargylamino}benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 28 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.45 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 362$

Beispiel 54

4-{3-[3-Methyl-4-(4,5-dihydropyrazolocarbonyl)-phenyl]-propargylamino}benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 durch mit Luftsauerstoff oxidiertem altem N-tert.Butoxycarbonyl-4-{3-[3-methyl-4-(tetrahydropyrazolocarbonyl)-phenyl]-propargylamino}benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 5 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.49 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 360$

Beispiel 55

4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(7-azabicyclo[2,2,1]hept-7-yl-carbonyl)-phenyl]-propargylamino}benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-{3-[2,5-dimethyl-4-(7-azabicyclo[2,2,1]hept-7-yl-carbonyl)-phenyl]-propargylamino}benzamidin und Trifluoressigsäure.

- 75 -

Ausbeute: 58 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.49 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 19:1)

C₂₅H₂₈N₄O x CF₃COOH (400.53/514.55)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 401

Beispiel 56

rac-4-{3-[4-(3-Amino-pyrrolidinocarbonyl)-3-methyl-phenyl]-propargylamino}benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus rac-N-tert.Butoxycarbonyl-4-{3-[4-(3-(tert.butoxycarbonyl)amino-pyrrolidinocarbonyl)-3-methyl-phenyl]-propargylamino}benzamidin und Trifluoresigsäure.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.60 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)

C₂₂H₂₅N₅O x 2CF₃COOH (375.48/603.52)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 376

(M+2H)⁺⁺ = 188.5

Beispiel 57

4-{3-[4-(Indolin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-propargylamino}benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-{3-[4-(indolin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin und Trifluoresigsäure.

Ausbeute: 42 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.23 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)

C₂₅H₂₂N₄O x CF₃COOH (394.48/508.50)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 395

- 76 -

Beispiel 58

rac-4-[3-[4-(2-Hydroxymethyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]-propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus rac-N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[4-(2-hydroxymethyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]-propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 51 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1 und
1 Tropfen Essigsäure)

C₂₂H₂₄N₄O₂ x CF₃COOH (376.46/490.48)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 377
(M+2H)⁺⁺ = 189
(M+Na+H)⁺⁺ = 200

Beispiel 59

rac-4-[3-[4-(2-Ethoxycarbonylmethyl-pyrrolidinocarbonyl)-3-methyl-phenyl]-propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus rac-N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[4-(2-ethoxycarbonylmethyl-pyrrolidinocarbonyl)-3-methyl-phenyl]-propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1 und
1 Tropfen Essigsäure)

C₂₆H₃₀N₄O₃ x CF₃COOH (446.55/560.57)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 447
(M+2H)⁺⁺ = 224
(M+Na+H)⁺⁺ = 235

Beispiel 60

rac-4-[3-[4-(2-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-pyrrolidinocarbonyl)-3-methyl-phenyl]-propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus rac-N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[4-(2-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-3-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]-propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

- 77 -

Ausbeute: 56 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 4:1 und
1 Tropfen Essigsäure)

C₂₇H₃₂N₄O₃ × CF₃COOH (460.58/574.61)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 461
(M+Na+H)⁺⁺ = 242

Beispiel 61

rac-4-[3-[4-(2-Methoxycarbonyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]-propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus rac-N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[4-(2-methoxycarbonyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]-propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 69 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 4:1 und
1 Tropfen Essigsäure)

C₂₃H₂₄N₄O₃ × CF₃COOH (404.47/518.49)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 405
(M+Na+H)⁺⁺ = 214
(M+2H)⁺⁺ = 203

Beispiel 62

rac-4-[3-[4-(2-Ethoxycarbonylmethyloxymethyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]-3-methyl-propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus rac-N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[4-(2-ethoxycarbonylmethyloxymethyl-pyrrolidinocarbonyl)-3-methyl-phenyl]-propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 4:1 und
1 Tropfen Essigsäure)

C₂₇H₃₂N₄O₄ × CF₃COOH (476.58/590.61)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 477
(M+Na+H)⁺⁺ = 250

Beispiel 63

rac-4-[3-[4-(2-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-pyrrolidinocarbonyl)-3-methyl-phenyl]-propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus rac-N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[4-(2-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-pyrrolidinocarbonyl)-3-methyl-phenyl]-propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1 und ein Tropfen Essigsäure)

C₂₈H₃₃N₅O₄ x CF₃COOH (503.61/617.63)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 504

(M+Na+H)⁺⁺ = 263.7

(M+2H)⁺⁺ = 252.7

Beispiel 64

4-[3-[3-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl]propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl]propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.16 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₆H₃₀N₄O₃ x CF₃COOH (446.55/560.57)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 447

(M+2H)⁺⁺ = 224

(M+Na+H)⁺⁺ = 235

Beispiel 65

rac-4-[3-[3-(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-aminomethyl)-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus rac-N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[3-(N-ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-aminomethyl)-

- 79 -

4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]propargylamino}-benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 49 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.23 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)

$C_{26}H_{35}N_5O_3 \times CF_3COOH$ (489.62/603.64)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 490
 $(M+2H)^{++}$ = 245.5
 $(M+Na+H)^{++}$ = 256.5

Beispiel 66

4-[3-(3-Ethoxycarbonylmethyloxymethyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)propargylaminolbenzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus rac-N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-(3-ethoxycarbonylmethyloxymethyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 96 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.23 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)

$C_{26}H_{30}N_4O_4 \times CF_3COOH$ (462.55/576.57)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 463
 $(M+2H)^{++}$ = 232
 $(M+Na+H)^{++}$ = 243

Beispiel 67

4-[3-(3-Ethoxycarbonylmethyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)propargylaminolbenzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-(3-ethoxycarbonylmethyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylchlorid/Ethanol = 4:1 + 1 Tropfen Essigsäure)

$C_{25}H_{28}N_4O_3 \times CF_3COOH$ (432.53/546.55)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 433

Beispiel 684-[3-(3-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus rac-N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-(3-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1
+ 1 Tropfen Essigsäure)

$C_{27}H_{31}N_5O_4 \times CF_3COOH$ (489.58/603.60)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 490

Beispiel 694-[3-[4-[Phenyl-(ethoxycarbonylmethyloxyimino)-methylen]-phenylpropargylamino]benzamidina) 4-[3-[4-[Phenyl-(hydroxycarbonylmethyloxyimino)-methylen]-phenylpropargylamino]benzonitril

Ein Gemisch aus 0.50 g (1.5 mMol) 4-[3-(4-Phenylcarbonyl-phenyl)-propargylamino]benzonitril, 0.50 g (2.3 mMol) Carboxymethoxylamin-hydrochlorid, 0.32 ml (2.3 mMol) Triethylamin, 3 g 3-Angström-Molekularsieb und 3 g 4-Angström-Molekularsieb in 45 ml Methanol/Toluol (2:1) wird eine Woche zum Sieden erhitzt. Anschließend wird filtriert, konzentriert und durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1 bis Essigester/Essigsäure = 200:1) gereinigt.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

R_f -Wert: <0.1 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1:1)

b) 4-[3-[4-[Phenyl-(ethoxycarbonylmethyloxyimino)-methylen]-phenylpropargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[3-[4-[Phenyl-(hydroxycarbonylmethyloxyimino)-methylen]-phenylpropargylamino]-benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

- 81 -

Ausbeute: 27 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1
+ 1 Tropfen Essigsäure)

C₂₇H₂₆N₄O₃ × HCl (454.53/490.99)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 455

Beispiel 70

4-{3-[4-[N-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-N-isopropyl-aminocarbonyl]-3-methyl-phenyl]propargylamino}benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus rac-N-tert.Butoxycarbonyl-4-{3-[4-[N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-isopropyl-aminocarbonyl]-3-methyl-phenyl]propargylamino}benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 44 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.1 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₆H₃₂N₄O₃ × CF₃COOH (448.56/562.59)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 449

Beispiel 71

4-{3-[4-[N-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-N-methyl-aminocarbonyl]-3-methyl-phenyl]propargylamino}benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus rac-N-tert.Butoxycarbonyl-4-{3-[4-[N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-isopropyl-aminocarbonyl]-3-methyl-phenyl]propargylamino}benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 16 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.1 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₄H₂₈N₄O₃ × CF₃COOH (420.52/534.54)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 421

Beispiel 72

4-{3-[4-[N-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-N-pyridin-2-yl-aminocarbonyl]-2,5-dimethyl-phenyl]propargylamino}benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus rac-N-tert.Butoxycarbonyl-4-{3-[4-[N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-N-pyridin-2-yl-amino-

- 82 -

carbonyl] -2,5-dimethyl-phenyl]propargylamino}benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 48 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

$C_{28}H_{29}N_5O_3 \times 2CF_3COOH$ (483.58/711.62)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 484$

Beispiel 73

rac-4-[3-[4-(2-Hydroxycarbonylmethyl-pyrrolidinocarbonyl)-3-methyl-phenyl]-propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus rac-4-[3-[4-(2-Ethoxycarbonylmethyl-pyrrolidinocarbonyl)-3-methyl-phenyl]-propargylamino]benzamidin, Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Ammoniumchlorid.

Ausbeute: 53 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.36 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)

$C_{24}H_{26}N_4O_3 \times HCl$ (418.50/454.96)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 419$

$(M+Na)^+ = 441$

$(M+Na+H)^{++} = 232$

Beispiel 74

rac-4-[3-[4-(2-(2-Hydroxycarbonyl-ethyl)-pyrrolidinocarbonyl)-3-methyl-phenyl]-propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus rac-4-[3-[4-(2-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-pyrrolidinocarbonyl)-3-methyl-phenyl]-propargylamino]benzamidin, Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Ammoniumchlorid.

Ausbeute: 67 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.39 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)

$C_{25}H_{28}N_4O_3 \times HCl$ (432.52/468.98)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 433$

$(M+Na)^+ = 455$

$(M+2Na)^{++} = 239$

Beispiel 75

rac-4-[3-[4-(2-Hydroxycarbonyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]-propargylamino}benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus rac-4-[3-[4-(2-Methoxycarbonyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]-propargylamino}benzamidin, Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Ammoniumchlorid.

Ausbeute: 42 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.32 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)

C₂₂H₂₂N₄O₃ x HCl (390.45/426.91)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 391
(M+Na)⁺ = 413
(M+2Na)⁺⁺ = 218

Beispiel 76

rac-4-[3-[4-(2-Hydroxycarbonylmethyloxymethyl-pyrrolidinocarbonyl)-3-methyl-phenyl]-propargylamino}benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus rac-4-[3-[4-(2-Ethoxycarbonylmethyloxymethyl-pyrrolidinocarbonyl)-3-methyl-phenyl]-propargylamino}benzamidin, Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Ammoniumchlorid.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.4 (Reversed Phase Kieselgel RP-18; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)

C₂₅H₂₈N₄O₄ x HCl (448.53/484.99)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 449
(M-H)⁻ = 447

Beispiel 77

rac-4-[3-[4-(2-Hydroxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-pyrrolidinocarbonyl)-3-methyl-phenyl]-propargylamino}benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus rac-4-[3-[4-(2-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-pyrrolidinocarbonyl)-3-methyl-

- 84 -

phenyl]-propargylamino}benzamidin, Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Ammoniumchlorid.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.38 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)

$C_{26}H_{29}N_5O_4 \times HCl$ (475.55/512.01)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 476$

$(M-H)^- = 474$

Beispiel 78

4-[3-[3-(2-Hydroxycarbonyl-ethyl)-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl]propargylamino}benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-[3-[3-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl]propargylamino}benzamidin, Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Ammoniumchlorid.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

R_f -Wert: >0.1 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 4:1)

$C_{24}H_{26}N_4O_3 \times HCl$ (418.50/454.96)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 419$

$(M+2H)^{++} = 210$

$(M+Na+H)^{++} = 221$

$(M+2Na)^{++} = 232$

Beispiel 79

4-[3-[3-(2-Hydroxycarbonyl-vinyl)-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl]propargylamino}benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-[3-[3-(2-Ethoxycarbonyl-vinyl)-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl]propargylamino}benzamidin, Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Ammoniumchlorid.

Ausbeute: 45 % der Theorie,

R_f -Wert: >0.1 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 4:1)

$C_{24}H_{24}N_4O_3 \times HCl$ (416.48/452.94)

- 85 -

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 417
 $(M+Na)^+$ = 439
 $(M+Na+H)^{++}$ = 220
 $(M+2Na)^{++}$ = 231

Beispiel 80

rac-4-[3-[3-(N-Hydroxycarbonylmethyl-N-methyl-aminomethyl)-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus rac-4-[3-(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-aminomethyl)-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]propargylamino}benzamidin, Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Ammoniumchlorid.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.42 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)

$C_{26}H_{31}N_5O_3 \times HCl$ (461.57/498.03)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 462
 $(M-H)^-$ = 460

Beispiel 81

4-[3-(3-Hydroxycarbonylmethyloxymethyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)propargylaminobenzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-[3-(3-Ethoxycarbonylmethyloxymethyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)propargylamino]-benzamidin, Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Ammoniumchlorid.

Ausbeute: 21 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.23 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)

$C_{24}H_{26}N_4O_4 \times HCl$ (434.50/470.96)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 435
 $(M-H)^-$ = 433

Beispiel 82

4-[3-(3-Hydroxycarbonylmethyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)-propargylaminolbenzamidin]

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-[3-(3-Ethoxycarbonylmethyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)propargylamino]benzamidin, Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Ammoniumchlorid.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.45 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)

C₂₃H₂₄N₄O₃ x HCl (404.47/440.93)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 405
(M-H)⁻ = 403

Beispiel 83

4-[3-(3-Hydroxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)propargylaminolbenzamidin]

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-[3-(3-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)propargylamino]benzamidin, Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Ammoniumchlorid.

Ausbeute: 42 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.45 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)

C₂₅H₂₇N₅O₄ x HCl (461.53/497.99)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 462
(M+Na)⁺ = 484

Beispiel 84

4-{3-[3-(Hydroxycarbonylmethyloxyimino)methylen-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl]propargylamino}benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus rac-N-tert.Butoxycarbonyl-4-{3-[3-(hydroxycarbonylmethyloxyimino)methylen-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl]propargylamino}benzamidin und Trifluoressigsäure.

- 87 -

Ausbeute: 42 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.4 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)

C₂₄H₂₅N₅O₄ × CF₃COOH (447.50/561.52)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 448

(M+Na)⁺ = 470

(M+2H)⁺⁺ = 224.5

(M+Na+H)⁺⁺ = 235.7

(M+2Na)⁺⁺ = 246.6

Beispiel 85

rac-4-{3-[2-Methoxy-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]-propargylamino}benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus rac-N-tert.Butoxycarbonyl-4-{3-[2-methoxy-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]propargylamino}benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 4:1 und ein Tropfen Essigsäure)

C₂₃H₂₆N₄O₂ × CF₃COOH (390.49/504.51)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 391

(M+2H)⁺⁺ = 196

Beispiel 86

4-[3-(3-Methoxy-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-(3-methoxy-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 4:1 und ein Tropfen Essigsäure)

C₂₂H₂₄N₄O₂ × CF₃COOH (376.46/490.48)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 377

Beispiel 874-[3-(3-Hydroxy-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-

4-[3-(3-hydroxy-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)propargyl-amino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 54 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.46 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)

C₂₁H₂₂N₄O₂ x CF₃COOH (362.44/476.46)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 363

Beispiel 88rac-4-[3-[3-Hydroxymethyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus rac-N-tert.Butoxycarbonyl-

4-[3-[3-hydroxymethyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phe-nyl]propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 57 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.54 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)

C₂₃H₂₆N₄O₂ x CF₃COOH (390.49/504.51)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 391

Beispiel 894-[3-(3-Formyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-

4-[3-(3-formyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)propargyl-amino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.4 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)

C₂₂H₂₂N₄O₂ x CF₃COOH (374.45/488.47)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 375

- 89 -

Beispiel 90

4-[3-(3-Aminocarbonylaminoiminomethylen-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)propargylaminolbenzamidin]

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-(3-aminocarbonylaminoiminomethylen-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.4 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige.

NaCl-Lösung = 60:40)

C₂₃H₂₅N₇O₂ x CF₃COOH (431.50/545.53)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 432

(M+Na+H)⁺⁺ = 227.8

Beispiel 91

4-[1-Methyl-3-(4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[1-Methyl-3-(4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)propargylamino]benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.57 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

C₂₂H₂₄N₄O x HCl (360.47/396.93)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 361

(M+Cl)⁻ = 395/397

(M+Cl+HCl)⁻ = 431/433/435N

Beispiel 92

4-[3-(4-Piperidinocarbonyl-phenyl)propargylaminolbenzamidin]

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[3-(4-Piperidinocarbonyl-phenyl)propargylamino]benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

- 90 -

R_f-Wert: 0.25 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige
NaCl-Lösung = 60:40)

C₂₂H₂₄N₄O x HCl (360.47/396.93)

Massenspektrum: M⁺ = 360

Beispiel 93

rac-4-[3-[4-(4-Methylpiperidinocarbonyl)-phenyl]propargyl-amino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus rac-N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[4-(4-methylpiperidinocarbonyl)-phenyl]propargylamino]-benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 70 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.27 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige
NaCl-Lösung = 60:40)

C₂₃H₂₆N₄O x CF₃COOH (374.49/488.51)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 375

Beispiel 94

4-[3-(4-Azetidinocarbonyl-phenyl)propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-(4-azetidinocarbonyl-phenyl)propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol 4:1 und
ein Tropfen Essigsäure)

C₂₀H₂₀N₄O x CF₃COOH (332.41/446.43)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 333

Beispiel 95

4-[3-(3-Methyl-4-morpholinocarbonyl-phenyl)propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-(3-methyl-4-morpholinocarbonyl-phenyl)propargylamino]-benzamidin und Trifluoressigsäure.

- 91 -

Ausbeute: 90 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.32 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

C₂₂H₂₄N₄O₂ x CF₃COOH (376.47/490.49)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 377

Beispiel 96

4- [3- (2-Methyl-4-morpholinocarbonyl-phenyl)propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4- [3- (2-methyl-4-morpholinocarbonyl-phenyl)propargylamino]-benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

C₂₂H₂₄N₄O₂ x CF₃COOH (376.47/490.49)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 377

Beispiel 97

4- {3- [4- (4-Methylpiperazinocarbonyl)-phenyl]propargylamino}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4- {3- [4- (4-methylpiperazinocarbonyl)-phenyl]propargylamino}-benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.59 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)

C₂₂H₂₅N₅O x 2CF₃COOH (375.48/603.52)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 376

Beispiel 98

4- [3- (4-Dimethylaminocarbonyl-phenyl)propargylaminolbenzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4- [3- (4-dimethylaminocarbonyl-phenyl)propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

- 92 -

Ausbeute: 66 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol 4:1 und ein Tropfen Essigsäure)

C₁₉H₂₀N₄O x CF₃COOH (320.40/434.42)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 321

Beispiel 99

4-[3-(2,5-Dimethyl-4-dimethylaminocarbonyl-phenyl)propargyl-aminobenzamidin]

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-(2,5-dimethyl-4-dimethylaminocarbonyl-phenyl)propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 54 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.13 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₁H₂₄N₄O x CF₃COOH (348.46/462.49)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 349

Beispiel 100

4-[3-(4-Diethylaminocarbonyl-3-methyl-phenyl)propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-(4-diethylaminocarbonyl-3-methyl-phenyl)propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.29 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1 und ein Tropfen Essigsäure)

C₂₂H₂₆N₄O x CF₃COOH (362.46/476.50)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 363

Beispiel 101

4-{3-[4-(N-Isopropyl-N-methyl-aminocarbonyl)-2,5-dimethyl-phenyl]propargylamino}benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-{3-[4-(N-isopropyl-N-methyl-aminocarbonyl)-2,5-dimethyl-phenyl]propargylamino}benzamidin und Trifluoressigsäure.

- 93 -

Ausbeute: 92 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₃H₂₈N₄O × CF₃COOH (376.51/490.53)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 377

Beispiel 102

4-[3-[4-(N-tert.Butyl-N-methyl-aminocarbonyl)-2,5-dimethyl-phenyl]propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[4-(N-tert.butyl-N-methyl-aminocarbonyl)-2,5-dimethyl-phenyl]propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₄H₃₀N₄O × CF₃COOH (390.54/504.56)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 391

Beispiel 103

4-[3-(4-Trimethylhydrazinocarbonyl-3-methyl-phenyl)propargyl-aminobenzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-

4-[3-(4-trimethylhydrazinocarbonyl-3-methyl-phenyl)propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 7 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.3 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)

C₂₁H₂₅N₅O × 2CF₃COOH (363.47/591.51)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 364

Beispiel 104

4-[3-[4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-aminocarbonyl)-phenyl]propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-

4-[3-[4-(N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-aminocarbonyl)-phenyl]propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

- 94 -

Ausbeute: 23 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.51 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)

C₂₂H₂₇N₅O × 2CF₃COOH (377.50/605.54)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 378

(M+2H)⁺⁺ = 189.7

Beispiel 105

4-[3-[4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-aminocarbonyl)-3-methyl-phenyl]propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[4-(N-(3-dimethylamino-propyl)-N-methyl-aminocarbonyl)-3-methyl-phenyl]propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 5 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.5 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)

C₂₄H₃₁N₅O × 2CF₃COOH (405.56/633.60)

Massenspektrum: (M+2H)⁺⁺ = 203.8

Beispiel 106

4-[3-[4-(N-Cyclopentyl-N-methyl-aminocarbonyl)-3-methylphenyl]propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[4-(N-cyclopentyl-N-methyl-aminocarbonyl)-3-methyl-phenyl]propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₄H₂₉N₅O × CF₃COOH (388.52/502.54)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 389

- 95 -

Beispiel 107

4-[3-[4-(Pyrrolidin-3-ylamino-carbonyl)-3-methylphenyl]propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[4-(1-tert.butoxycarbonylpyrrolidin-3-yl-aminocarbonyl)-3-methyl-phenyl]propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure, anschließendes Aufnehmen in Ethanol und Ausfällen mit etherischer Salzsäure.

Ausbeute: 33 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.41 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)

C₂₂H₂₅N₅O × 2HCl (375.49/448.41)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 376

(M+2H)⁺ = 185.5

Beispiel 108

4-[3-[5-(N-Cyclopentyl-N-methyl-aminocarbonyl)-2-methylphenyl]propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[5-(N-cyclopentyl-N-methyl-aminocarbonyl)-2-methyl-phenyl]propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 70 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₄H₂₈N₄O × CF₃COOH (388.52/502.54)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 389

Beispiel 109

4-[3-[5-(N-Methyl-N-(2-phenyl-ethyl)-aminocarbonyl)-2-methyl-phenyl]propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-

4-[3-[5-(N-methyl-N-(2-phenyl-ethyl)-aminocarbonyl)-2-methyl-phenyl]propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 54 % der Theorie,

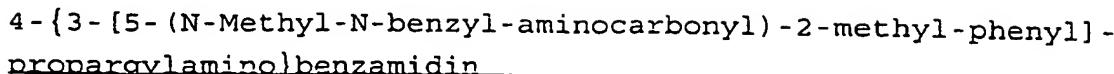
R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

- 96 -



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 425$

Beispiel 110



Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4- $\{\text{3-}[5-(\text{N-methyl-N-benzyl-aminocarbonyl})-\text{2-methyl-phenyl}]-\text{propargylamino}\}\text{benzamidin}$ und Trifluoressigsäure.

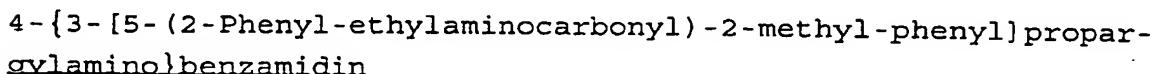
Ausbeute: 55 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 411$

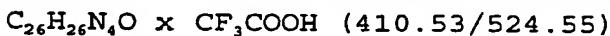
Beispiel 111



Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4- $\{\text{3-}[5-(2\text{-phenyl-ethylaminocarbonyl})-\text{2-methyl-phenyl}]\text{propargylamino}\}\text{benzamidin}$ und Trifluoressigsäure.

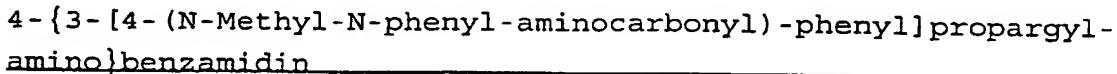
Ausbeute: 54 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.13 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 411$

Beispiel 112

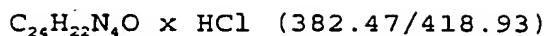


Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4- $\{\text{3-}[4-(\text{N-Methyl-N-phenyl-aminocarbonyl})-\text{phenyl}]\text{propargylamino}\}\text{benzonitril}$, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 97 % der Theorie,

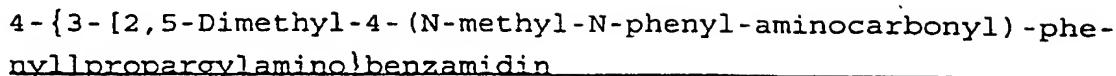
R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1
+ 1 Tropfen Essigsäure)

- 97 -



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 383$

Beispiel 113



Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-{3-[2,5-dimethyl-4-(N-methyl-N-phenyl-aminocarbonyl)-phenyl]propargylamino}benzamidin und Trifluoressigsäure.

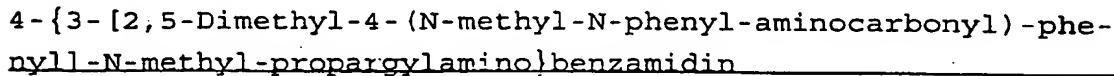
Ausbeute: 30 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.18 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 411$

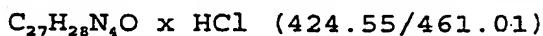
Beispiel 114



Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-methyl-N-phenyl-aminocarbonyl)-phenyl]-N-methyl-propargylamino}-benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

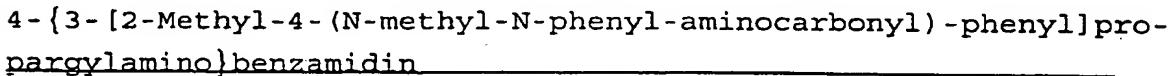
Ausbeute: 54 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 425$

Beispiel 115

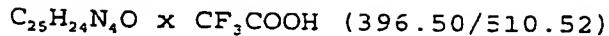


Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-{3-[2-methyl-4-(N-methyl-N-phenyl-aminocarbonyl)-phenyl]propargylamino}benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

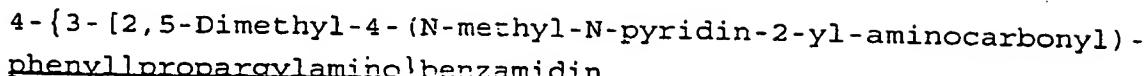
R_f -Wert: 0.22 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

- 98 -



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 397$

Beispiel 116



Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[2,5-dimethyl-4-(N-methyl-N-pyridin-2-yl-aminocarbonyl)-phenyl]propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

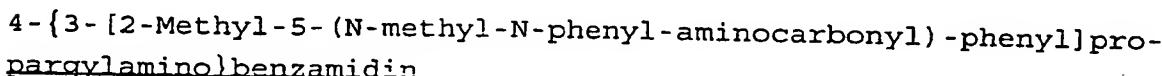
Ausbeute: 50 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.18 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 412$

Beispiel 117



Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[2-methyl-5-(N-methyl-N-phenyl-aminocarbonyl)-phenyl]propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

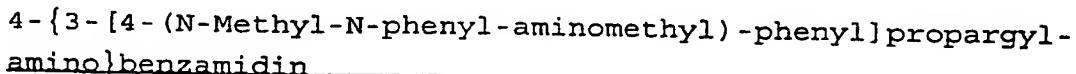
Ausbeute: 75 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.13 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 397$

Beispiel 118



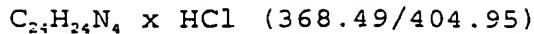
Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[3-[4-(N-Methyl-N-phenyl-aminomethyl)-phenyl]propargylamino]benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 70 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.22 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1

+ 1 Tropfen Essigsäure)

- 99 -



Massenspektrum: $(M+H)^+ = 369$

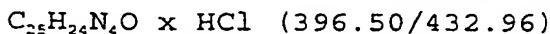
Beispiel 119

4-[3-[4-(N-Acetyl-N-phenyl-aminomethyl)-phenyl]propargyl-aminolbenzamidin]

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[3-[4-(N-Acetyl-N-phenyl-aminomethyl)-phenyl]propargylamino]benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 48 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1
+ 1 Tropfen Essigsäure)



Massenspektrum: $(M+H)^+ = 397$

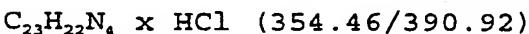
Beispiel 120

4-[3-[3-(N-Methyl-N-phenyl-amino)-phenyl]propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[3-(N-Methyl-N-phenyl-amino)-phenyl]propargylamino]benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 61 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1
+ 1 Tropfen Essigsäure)



Massenspektrum: M⁺ = 354

Beispiel 121

4-[3-(4-Benzyl-phenyl)propargylaminolbenzamidin]

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-(4-benzyl-phenyl)propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 38 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1
+ 1 Tropfen Essigsäure)

- 100 -



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 340$

Beispiel 122

4-[3-(4-Phenylsulfonyl-phenyl)propargylaminobenzamidin

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[3-(4-Phenylsulfonyl-phenyl)propargylamino]benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.14 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 390$

Beispiel 123

4-[3-[4-(4-Methylphenylsulfonyl)-phenyl]propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[3-[4-(4-Methylphenylsulfonyl)phenyl]propargylamino]benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.13 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 404$

Beispiel 124

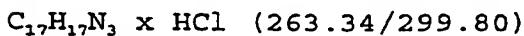
4-[3-(4-Methyl-phenyl)propargylamino]benzamidin und

4-[2-Chlor-3-(4-methyl-phenyl)propenylamino]benzamidin als 4:6-Gemisch

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[3-(4-Methyl-phenyl)propargylamino]benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 47 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)



Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 264$

- 101 -

C₁₇H₁₈ClN₃ × HCl (299.80/336.26)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 300/302 (Chlorisotope)

Beispiel 125

4-[3-(3-Methyl-phenyl)propargylaminolbenzamidin]

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[3-(3-Methyl-phenyl)propargylamino]benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 38 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1 und ein Tropfen Essigsäure)

C₁₇H₁₇N₃ × HCl (263.34/299.80)

Massenspektrum: M⁺ = 263

Beispiel 126

4-[3-(3-Biphenyl)-propargylaminolbenzamidin]

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[3-(3-Biphenyl)-propargylamino]benzonitril, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 74 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.29 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1 und ein Tropfen Essigsäure)

C₂₂H₁₉N₃ × HCl (325.42/361.88)

Massenspektrum: M⁺ = 326

Beispiel 127

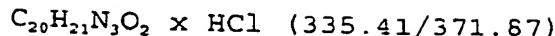
4-[3-(4-Ethoxycarbonyl-3-methyl-phenyl)-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[3-(4-Imidazol-1-yl-carbonyl-3-methyl-phenyl)-propargylamino]benzonitril, Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 46 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

- 102 -



Massenspektrum: $(M+H)^+ = 336$

$(2M+H)^+ = 671$

Beispiel 128

d. $4-\{3-[4-(3-(2\text{-Hydroxycarbonyl-ethyl)-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-3-methyl-phenyl]-propargylamino\}benzamidin$

Hergestellt analog Beispiel 3 aus $4-\{3-[4-(3-(2\text{-Ethoxycarbonyl-ethyl)-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-3-methyl-phenyl]-propargylamino\}benzamidin$, Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Ammoniumchlorid.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.24 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 6:4)



Massenspektrum: $(M+H)^+ = 478$

$(M-H)^- = 476$

Beispiel 129

$4-\{3-[4-(3,5-Diethyl-pyrazol-1-yl)-3-methyl-phenyl]-propargylamino\}benzamidin$

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl- $4-\{3-[4-(3,5-diethyl-pyrazol-1-yl)-3-methyl-phenyl]-propargylamino\}benzamidin$ und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 40 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 4:1)



Massenspektrum: $(M+H)^+ = 386$

$M^+ = 385$

$(M-H)^- = 384$

Beispiel 130

4-[3-[2-Methyl-5-(N-methyl-N-pyrid-2-yl-aminocarbonyl)-phenyl]propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[2-methyl-5-(N-methyl-N-pyrid-2-yl-aminocarbonyl)-phenyl]propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 54 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.17 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₄H₂₃N₅O_x CF₃COOH (397.49/511.51)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 398
(M-H)⁻ = 396
(M+CF₃COOH-H)⁻ = 510

Beispiel 131

4-[3-[4-[N-(2-Hydroxycarbonyl-ethyl)-N-pyridin-2-yl-aminocarbonyl]-2,5-dimethyl-phenyl]propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-[3-[4-[N-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-N-pyridin-2-yl-aminocarbonyl]-2,5-dimethyl-phenyl]propargylamino]benzamidin, Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Ammoniumchlorid.

Ausbeute: 13 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.5 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 6:4)

C₂₇H₂₇N₅O₃ x 2 HCl (469.55/542.47)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 470
(M-H)⁻ = 468

Beispiel 132

4-[3-[5-Ethoxycarbonylmethyl-2-methyl-4-(N-methyl-N-phenyl-aminocarbonyl)-phenyl]propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[5-ethoxycarbonylmethyl-2-methyl-4-(N-methyl-N-phenyl-aminocarbonyl)-phenyl]propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

- 104 -

Ausbeute: 34 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.25 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 6:4)

C₂₉H₃₀N₄O₃ × CF₃COOH (482.59/596.61)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 483

Beispiel 133

4- [3- (1,3-Dihydro-isobenzofuran-1-on-5-yl)propargylamino]benzamidin

Hergestellt als Nebenprodukt bei der Trifluoressigsäurebehandlung von rac-N-tert.Butoxycarbonyl-4-{3-[3-hydroxymethyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]propargylamino}benzamidin gemäß Beispiel 88.

Ausbeute: 7 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.59 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 6:4)

C₁₈H₁₅N₃O₂ × CF₃COOH (305.34/419.36)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 306

Beispiel 134

4- [3- (3-Methyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)-propargylamino]-pyridin

a. 4-Propargylaminopyridin

Eine Lösung aus 1.9 g (20 mMol) 4-Aminopyridin in 40 ml Tetrahydrofuran wird tropfenweise mit 10 ml (30 mMol) einer 3 molaren etherischen Methylmagnesiumbromid-Lösung versetzt und 2 Stunden gerührt. Dann wird 3.7 g (28 mMol) Propargylmethansulfonat in 40 ml Toluol zugetropft und es wird langsam auf 110°C erhitzt, hierbei werden flüchtige Bestandteile abdestilliert. Nach 48 Stunden bei 110°C wird mit 100 ml Essigester versetzt, mit 100 ml einer 14%igen Kochsalzlösung gewaschen, filtriert und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Aluminiumoxid; Methylenechlorid/Ethanol 97:3).

- 105 -

Ausbeute: 0.60 g (22 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.48 (Aluminiumoxid; Methylenchlorid/Ethanol 19:1)

b. 4-[3-(3-Methyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)-propargyl-aminolpyridin]

Hergestellt analog Beispiel 1 g aus N-(4-Brom-2-methyl-benzoyl)pyrrolidin, 4-Propargylaminopyridin, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), Kupferiodid und Triethylamin in Acetonitril.

Ausbeute: 31 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak 80:40:2)

C₂₀H₂₁N₃O (319.41)

Massenspektrum: M⁺ = 319

Beispiel 135

Trans-4-[3-(3-Methyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)-propargyl-aminol-cyclohexylamin

a. 3-(3-Methyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)-propargylbromid

Zu einer Lösung aus 3.1 g (13 mMol) 3-(3-Methyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)-propargylalkohol (hergestellt analog Beispiel 9a) und 2.27 g (14 mMol) 1,1'-Carbonyldiimidazol in 90 ml Acetonitril werden 7.71 g (64 mmol) Allylbromid zugetropft und erst 30 Minuten bei Raumtemperatur, anschließend 4 Stunden bei 80°C gerührt. Danach wird mit 350 ml Essigester verdünnt, mit 100 ml Wasser und 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, konzentriert und durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid bis Methylenchlorid/Ethanol 49:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.75 g (45 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel; Essigester)

C₁₅H₁₆BrNO (306)

Massenspektrum: M⁺ = 305/307 (Bromisotope)

- 106 -

b. Trans-4-[3-(3-Methyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)-propargylaminol-cyclohexylamin]

Zu einer Lösung aus 0.50 g (1.63 mMol) 3-(3-Methyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)-propargylbromid und 0.88 g (4.10 mMol) Trans-4-tert.Butoxycarbonylaminocyclohexylamin in 50 ml THF wird bei 0°C 0,53 g (4.09 mmol) N-Ethyl-diisopropylamin zugegeben und dann 2 Stunden bei 0°C, 2 Stunden bei 50°C und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird 2 mal mit je 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit 50 ml Natriumchloridlösung gewaschen, die wässrigen Phasen mit 50 ml Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wird direkt analog Beispiel 2 mit Trifluoressigsäure in Methylenechlorid zur Titelverbindung umgesetzt.

Ausbeute: 0.38 g (41 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.3 (Aluminiumoxid; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

C₂₁H₂₉N₃O × 2 CF₃COOH (339.49/567.53)

Massenspektrum: M⁺ = 339

Beispiel 136

4-[3-[5-(2-Phenyl-ethylaminocarbonyl)-2-methyl-phenyl]prop-1-ylamino}benzamidin

Eine Suspension aus 100 mg (0.19 mMol) 4-[3-[5-(2-Phenyl-ethylaminocarbonyl)-2-methyl-phenyl]propargylamino}benzamidin und 40 mg 10% Palladium auf Kohle in 20 ml Ethanol wurde 15 Minuten bei 3 bar Wasserstoffdruck hydriert. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.26 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 6:4)

C₂₆H₃₀N₄O × CF₃COOH (414.56/528.58)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 415

- 107 -

Beispiel 1374-[3-(2,5-Dimethyl-4-isopropylcarbonyl-phenyl)prop-1-ylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 136 aus 4-[3-(2,5-Dimethyl-4-isopropylcarbonyl-phenyl)propargylamino]benzamidin, mit 10% Palladium auf Kohle und Wasserstoff in Ethanol.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.13 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 6:4)

$C_{22}H_{29}N_3O \times CF_3COOH$ (351.50/465.52)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 352

Beispiel 1384-[3-(2,5-Dimethyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)-prop-1-yl-aminolbenzamidin

Hergestellt analog Beispiel 136 aus 4-[3-(2,5-Dimethyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)-propargylamino]benzamidin, mit 10% Palladium auf Kohle und Wasserstoff in Ethanol.

Ausbeute: 69 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.21 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 6:4)

$C_{23}H_{30}N_4O \times CF_3COOH$ (378.53/492.55)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 379

Beispiel 139rac-4-[3-[3-Methyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]-prop-1-ylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 136 aus rac-4-[3-[3-Methyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]-propargylamino]benzamidin, mit 10% Palladium auf Kohle und Wasserstoff in Ethanol.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 4:1)

$C_{23}H_{30}N_4O \times CF_3COOH$ (378.52/492.55)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 379

Beispiel 140

4-[3-[3-(2-Hydroxycarbonyl-ethyl)-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl]prop-1-ylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 136 aus 4-[3-(2-Hydroxycarbonyl-ethyl)-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl]propargylamino}benzamidin, mit 10% Palladium auf Kohle und Wasserstoff in Ethanol.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.1 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₄H₃₀N₄O₃ x CF₃COOH (422.54/536.56)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 423

Beispiel 141

4-[3-(3-Methyl-4-phenylcarbonyl-phenyl)-prop-1-ylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 136 aus 4-[3-(3-Methyl-4-phenylcarbonyl-phenyl)-propargylamino]benzamidin, mit 10% Palladium auf Kohle und Wasserstoff in Ethanol.

R_f-Wert: 0.18 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₄H₂₅N₃O x HCl (371.43/407.95)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 372

(M+HCl-H)⁺ = 406/408 (Chlorisotope)

Beispiel 142

4-[3-[4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-aminocarbonyl)-3-methyl-phenyl]prop-1-ylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 136 aus 4-[3-[4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-aminocarbonyl)-3-methyl-phenyl]propargylamino]benzamidin, mit 10% Palladium auf Kohle und Wasserstoff in Ethanol.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

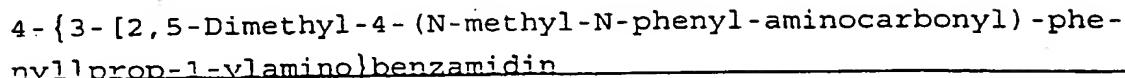
R_f-Wert: 0.52 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)

- 109 -



Massenspektrum: $(M+H)^+ = 410$

Beispiel 143



Hergestellt analog Beispiel 136 aus 4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-methyl-N-phenyl-aminocarbonyl)-phenyl]propargylamino]-benzamidin, mit 10% Palladium auf Kohle und Wasserstoff in Ethanol.

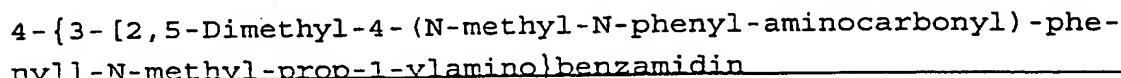
Ausbeute: 100 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.34 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 60:40)



Massenspektrum: $(M+H)^+ = 415$

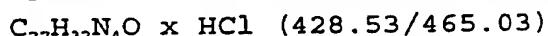
Beispiel 144



Hergestellt analog Beispiel 136 aus 4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-methyl-N-phenyl-aminocarbonyl)-phenyl]-N-methyl-propargylamino]-benzamidin, mit 10% Palladium auf Kohle und Wasserstoff in Ethanol.

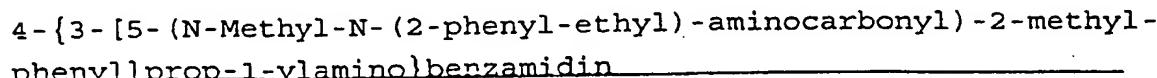
Ausbeute: 59 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 4:1)



Massenspektrum: $(M+H)^+ = 429$

Beispiel 145



Hergestellt analog Beispiel 136 aus 4-[3-[5-(N-Methyl-N-(2-phenyl-ethyl)-aminocarbonyl)-2-methyl-phenyl]propargylamino]-benzamidin, mit 10% Palladium auf Kohle und Wasserstoff in Ethanol.

- 110 -

Ausbeute: 97 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₇H₃₂N₄O × CF₃COOH (428.59/542.61)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 429

Beispiel 146

4-{3-[5-(2-Phenyl-ethylaminocarbonyl)-2-methyl-phenyl]prop-1-ylamino}benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 136 aus 4-{3-[5-(2-Phenyl-ethylaminocarbonyl)-2-methyl-phenyl]propargylamino}benzamidin, mit 10% Palladium auf Kohle und Wasserstoff in Ethanol.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.26 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 6:4)

C₂₆H₃₀N₄O × CF₃COOH (414.56/528.58)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 415

Beispiel 147

4-{3-[2-Methyl-5-(N-methyl-N-phenyl-aminocarbonyl)-phenyl]prop-1-ylamino}benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 136 aus 4-{3-[2-Methyl-5-(N-methyl-N-phenyl-aminocarbonyl)-phenyl]propargylamino}benzamidin, mit 10% Palladium auf Kohle und Wasserstoff in Ethanol.

Ausbeute: 79 % der Theorie;

R_f-Wert: 0.27 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 6:4)

C₂₅H₂₈N₄O × CF₃COOH (400.52/514.54)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 401

Beispiel 148

4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-methyl-N-pyridin-2-yl-aminocarbonyl)-phenyl]prop-1-ylamino}benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 136 aus 4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-methyl-N-pyridin-2-yl-aminocarbonyl)-phenyl]propargyl-

- 111 -

amino}benzamidin, mit 10% Palladium auf Kohle und Wasserstoff in Ethanol.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.12 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 6:4)

C₂₅H₂₉N₅O × 2 CF₃COOH (415.53/643.59)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 416

Beispiel 149

4-[2-Iod-1-(5-phenylcarbonyl-pyrid-2-yl)prop-1-en-3-yl-amino]-benzamidin

Hergestellt aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-(5-phenylcarbonyl-pyrid-2-yl)-propargylamino]benzamidin durch sukzessive Behandlung mit Trimethylsilyliodid analog Beispiel 35 und Trifluoressigsäure analog Beispiel 2.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

C₂₂H₁₉IN₄O × CF₃COOH (482.35/596.37)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 483

Beispiel 150

4-[2-Chlor-1-(5-phenylcarbonyl-pyrid-2-yl)prop-1-en-3-yl-aminobenzamidin

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[3-(5-Phenylcarbonyl-pyrid-2-yl)-propargylamino]benzonitril, Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

C₂₂H₁₉ClN₄O × HCl (390.88/427.34)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 391/393 (Chlorisotope)

- 112 -

Beispiel 151

E-4-[1-Chlor-1-(4-phenyloxy-phenyl)prop-1-en-3-yl-amino]-benzamidin und

Z-4-[1-Chlor-1-(4-phenyloxy-phenyl)prop-1-en-3-yl-amino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 4c aus 4-[3-(4-Phenyloxy-phenyl)-propargylamino]benzonitril, Chlorwasserstoffgas gesättigtem Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 26 % eines E/Z-Isomerengemisches, welches durch präparative HPLC aufgetrennt wird (Lichrospher RP; 250x8mm;

Laufmittel: Komponente A: Methanol/Acetonitril = 5:1,

Komponente B: 1% Ammoniumformiatpuffer pH 4.6, Komponente A:B 65:35)

1. Isomer (R_t = 19.05 Minuten, cis-HCl-Additionsprodukt):

E-4-[1-Chlor-1-(4-phenyloxy-phenyl)prop-1-en-3-yl-amino]benzamidin)

2. Isomer (R_t = 23.53 Minuten, trans-HCl-Additionsprodukt):

Z-4-[1-Chlor-1-(4-phenyloxy-phenyl)prop-1-en-3-yl-amino]benzamidin)

$C_{22}H_{20}ClN_3O \times HCl$ (377.87/414.33)

Massenspektrum des Gemischs: $(M+H)^+$ = 378/380 (Chlorisotope)

Analog den vorstehenden Beispielen werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[3-[4-(Isoxazolidin-2-ylcarbonyl)-2,5-dimethyl-phenyl]-propargylamino]benzamidin

(2) 4-[3-[4-[N-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-N-pyrrolidino-amino-carbonyl]-2,5-dimethyl-phenyl]propargylamino]benzamidin

(3) 4-[3-[4-[N-(2-Hydroxycarbonyl-ethyl)-N-pyrrolidino-amino-carbonyl]-2,5-dimethyl-phenyl]propargylamino]benzamidin

(4) 4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-methyl-N-phenyl-amino-carbonyl)-phenyl]propargyloxy]benzamidin

- 113 -

(5) 4-[3-(3-Methyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)propargyl-amino]benzamidin

(6) 4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-benzoyl-N-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-amino)-phenyl]propargyloxy}benzamidin

(7) 4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-benzoyl-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-amino)-phenyl]propargyloxy}benzamidin

(8) 4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropylcarbonyl-N-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-amino)-phenyl]propargyloxy}benzamidin

(9) 4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropylcarbonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-amino)-phenyl]propargyloxy}benzamidin

(10) 4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-phenylsulfonyl-N-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-amino)-phenyl]propargyloxy}benzamidin

(11) 4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-phenylsulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-amino)-phenyl]propargyloxy}benzamidin

Beispiel 152

4-[3-[5-Hydroxycarbonylmethyl-2-methyl-4-(N-methyl-N-phenylaminocarbonyl)-phenyl]propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-{3-[5-Ethoxycarbonylmethyl-2-methyl-4-(N-methyl-N-phenyl-aminocarbonyl)-phenyl]propargylamino}benzamidin, Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 5 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.42 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 6:4)

C₂₇H₂₆N₄O₃ x CF₃COOH (454.53/568.45)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 455

(M-H)⁻ = 453

- 114 -

Beispiel 153

4-[3-[4-[N-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-N-(1-ethylpyrazol-5-yl)-aminocarbonyl]-2,5-dimethyl-phenyl]propargylamino}benzamidin
 Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-
4-[3-[4-[N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-N-(1-ethylpyrazol-5-yl)-aminocarbonyl]-2,5-dimethyl-phenyl]propargylamino}benzamidin
 und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 24 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.22 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₉H₃₄N₆O₃ x CF₃COOH (514.63/628.65)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 515

Beispiel 154

4-[3-[4-[N-(2-Hydroxycarbonyl-ethyl)-N-(1-ethylpyrazol-5-yl)-aminocarbonyl]-2,5-dimethyl-phenyl]propargylamino}benzamidin
 Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-[3-[4-[N-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-N-(1-ethylpyrazol-5-yl)-aminocarbonyl]-2,5-dimethyl-phenyl]propargylamino}benzamidin, Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 6 % der Theorie,

C₂₇H₃₀N₆O₃ x CF₃COOH (486.58/600.60)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 487

Beispiel 155

4-[3-[4-(Isoxazolidin-2-ylcarbonyl)-3-methyl-phenyl]propargylamino}benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-
4-[3-[4-(isoxazolidin-2-ylcarbonyl)-3-methyl-phenyl]propargylamino}benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 42 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.09 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₁H₂₂N₄O₂ x CF₃COOH (362.44/476.46)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 363

- 115 -

Beispiel 156

4-[3-[4-(Diethylaminocarbonyl)-2,5-dimethyl-phenyl]propargylamino}benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[4-(diethylaminocarbonyl)-2,5-dimethyl-phenyl]propargylamino}benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 36 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.1 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C₂₃H₂₈N₄O × CF₃COOH (376.51/490.53)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 377

Beispiel 157

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-N-ethylcarbonyl-amino)-phenyl]propargylamino}benzamidin

a. 2,5-Dimethyl-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl-amino)-1-iod-benzol

15.0 g (0.061 Mol) 2,5-Dimethyl-4-iod-anilin, 55 ml

(0.611 Mol) Acrylsäuremethylester, 6 ml Benzyltrimethylammoniumhydroxid und 0.3 g (3 mMol) Hydrochinon werden 11 Tage zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird der überschüssige Acrylesther abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid eluiert wird.

Ausbeute: 11.7 g (58 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 4:6)

b. 2,5-Dimethyl-4-(N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-N-ethylcarbonyl-amino)-1-iod-benzol

0.5 ml (6 mMol) Propionsäurechlorid wird in 30 ml Tetrahydrofuran vorgelegt, unter Eiskühlung 2.0 g (6 mMol) 2,5-Dimethyl-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl-amino)-1-iod-benzol in 30 ml Tetrahydrofuran zugetropft und 30 Minuten unter Eiskühlung nachgerührt. Über Nacht wird bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 14%iger NaCl-Lösung verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird

- 116 -

an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether/Essigester (3:1) eluiert wird.

Ausbeute: 2.08 g (89 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.36 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 98:2)

c. N-tert.Butoxycarbonyl-4-{3-[2,5-dimethyl-4-(N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-N-ethylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargyl-amino}benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1g aus 2,5-Dimethyl-4-(N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-N-ethylcarbonyl-amino)-iod-benzol, N-tert.Butoxycarbonyl-4-propargylamino-benzamidin, Tetra-kis(triphenyl-phosphin)palladium(0), Kupfer(I)iodid und Triethylamin in Acetonitril.

Ausbeute: 0.4 g (20 % der Theorie),

C₃₀H₃₈N₄O₅ (534.66)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 535

(M+Na)⁺ = 557

d. 4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-N-ethylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino}benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-{3-[2,5-dimethyl-4-(N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-N-ethylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino}benzamidin und Tri-fluoresigsäure.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

C₂₅H₃₀N₄O₃ x CF₃COOH (434.57/548.57)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 435

(M-H)⁻ = 433

Beispiel 1584-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-N-isopropyl-amino)-phenyl-propargylamino]benzamidina. 2,5-Dimethyl-4-iod-anilin

Zu einer Lösung aus 8.8 ml (70.8 mMol) 2,5-Dimethylanilin in 250 ml Methanol und 600 ml Dichlormethan werden 25.0 g (71.8 mMol) Benzyltrimethylammoniumdichloridat und 12.8 g (92.5 mMol) Kaliumcarbonat gegeben und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden die anorganischen Salze abgesaugt und das Solvens abdestilliert. Der Rückstand wird mit einer Lösung aus 13.5 g (70.8 mMol) Natriumpyrosulfit in 640 ml Wasser versetzt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird mit Petrolether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 13.3 g (76 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3:7)

b. 2,5-Dimethyl-4-iod-N-isopropyl-anilin

4.1 g (0.017 Mol) 2,5-Dimethyl-4-iod-anilin, 1.4 ml (0.019 Mol) Aceton, 1.4 ml (0.024 Mol) Eisessig und 0.1 g (0.001 Mol) p-Toluolsulfonsäure werden in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 4.7 g (0.022 Mol) Natriumtriacetoxyborhydrid zugesetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach Zugabe von 150 ml Wasser wird soviel Natriumcarbonat zugesetzt, bis keine CO₂-Entwicklung mehr feststellbar ist. Danach wird mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Essigester/Petrolether (2:98) eluiert wird.

Ausbeute: 4.4 g (91.3 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3:7)

c. 2,5-Dimethyl-N-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-N-isopropyl-
4-iod-anilin

2.0 g (6.9 mMol) 2,5-Dimethyl-4-iod-N-isopropyl-anilin und
2.4 ml (13.8 mMol) N-Ethyl-diisopropylamin werden in 30 ml
Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 1.5 ml (10.5 mMol)
Bernsteinsäureethylesterchlorid 2 Stunden zum Rückfluß er-
hitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Essig-
ester verdünnt und sukzessiv mit 1 molarer Salzsäure und
1-molarer Natronlauge gewaschen. Die organische Phase wird
über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 2.9 g (100 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.85 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3:7)

d. N-tert.Butoxycarbonyl-4-{3-[2,5-dimethyl-4-(N-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-N-isopropyl-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1g aus 2,5-Dimethyl-N-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-N-isopropyl-4-iod-anilin, N-tert.Butoxycarbonyl-4-propargylamino-benzamidin, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), Kupfer(I) iodid und Triethylamin in Acetonitril.

Ausbeute: 39 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.3 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C₃₂H₄₂N₄O₅ (562.72)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 563

(M+Na)⁺ = 585

e. 4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-N-isopropyl-amino)-phenyl]-propargylamino}benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-{3-[2,5-dimethyl-4-(N-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-N-isopropyl-amino)-phenyl]-propargylamino}benzamidin und Trifluoressigsäure.

- 119 -

Ausbeute: 47 % der Theorie,

$C_{27}H_{34}N_4O_3 \times CF_3COOH$ (462.62/576.62)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 463$

$(M-H)^- = 461$

Beispiel 159

4-[3-[5-(N-(2-Ethoxycarbonylethyl)-N-(2-pyridyl)-aminocarbonyl)-2-ethyl-phenyl]propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-

4-[3-[5-(N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(2-pyridyl)-aminocarbonyl)-2-ethyl-phenyl]propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 47 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

$C_{29}H_{31}N_5O_3 \times CF_3COOH$ (497.60/611.62)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 498$

Beispiel 160

4-[3-[5-(N-(2-Hydroxycarbonylethyl)-N-(2-pyridyl)-amino-carbonyl)-2-ethyl-phenyl]propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-[3-[5-(N-(2-Ethoxycarbonylethyl)-N-(2-pyridyl)-aminocarbonyl)-2-ethyl-phenyl]propargylamino]benzamidin, Natriumhydroxid und anschließender Behandlung mit Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 55 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.31 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

$C_{29}H_{31}N_5O_3 \times CF_3COOH$ (469.54/583.57)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 470$

$(M-H)^- = 468$

- 120 -

Beispiel 161

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-N-benzoyl-amino)-phenyl]-propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[2,5-dimethyl-4-(N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-N-benzoyl-amino)-phenyl]-propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 29 % der Theorie,

$C_{29}H_{30}N_4O_3 \times CF_3COOH$ (482.59/596.61)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 483$

Beispiel 162

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-(2-pyridyl)-N-methyl-aminocarbonyl)-phenyl]-N-methyl-propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-(2-pyridyl)-N-methyl-aminocarbonyl)-phenyl]-N-methyl-propargylamino]benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 6 % der Theorie,

$C_{26}H_{27}N_5O \times HCl$ (425.54/462.00)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 426$

Beispiel 163

4-[3-[4-(3,5-Diethyl-pyrazol-1-yl)-2,5-dimethyl-phenyl]-propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[4-(3,5-Diethyl-pyrazol-1-yl)-2,5-dimethyl-phenyl]-propargylamino]benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 96 % der Theorie,

$C_{25}H_{29}N_5 \times CF_3COOH$ (399.55/513.57)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 400$

- 121 -

Beispiel 164

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-ethylcarbonyl-N-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-amino)-phenyl]propargylamino]benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-ethylcarbonyl-N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amino)-phenyl]propargylamino]benzamidin und Natriumhydroxid.

Ausbeute: 59 % der Theorie,

$C_{24}H_{28}N_4O_3$ (420.52)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 421$

$(M+Na)^+ = 443$

Beispiel 165

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-phenylsulfonyl-N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amino)-phenyl]propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[2,5-dimethyl-4-(N-phenylsulfonyl-N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

$C_{28}H_{30}N_4O_4S \times CF_3COOH$ (518.64/632.66)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 519$

Beispiel 166

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-phenylsulfonyl-N-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-amino)-phenyl]propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-phenylsulfonyl-N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin, Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Eisessig.

Ausbeute: 37 % der Theorie,

$C_{27}H_{28}N_4O_4S$ (504.61)

- 122 -

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 505$

$(M+Na)^+ = 527$

Beispiel 167

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-phenylsulfonyl-N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amino)-phenyl]-prop-1-ylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 136 aus 4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-phenylsulfonyl-N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin, 10 % Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff in Ethanol.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

$C_{28}H_{34}N_4O_4S \times CF_3COOH (522.68/636.70)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 523$

Beispiel 168

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-N-propyl-carbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[2,5-dimethyl-4-(N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-N-propyl-carbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

$C_{26}H_{32}N_4O_3 \times CF_3COOH (448.57/562.59)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 449$

Beispiel 169

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-N-cyclopropylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[2,5-dimethyl-4-(N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-N-cyclopropylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin und Trifluoressigsäure.

- 123 -

Ausbeute: 37 % der Theorie,

$C_{26}H_{30}N_4O_3 \times CF_3COOH$ (446.56/560.58)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 447$

$(M-H)^- = 445$

Beispiel 170

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-N-methylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-

4-[3-[2,5-dimethyl-4-(N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-N-methylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

$C_{24}H_{28}N_4O_3 \times CF_3COOH$ (420.52/534.54)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 421$

Beispiel 171

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-N-methylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-[3-[2,5-Dimethyl-

4-(N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-N-methylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin, Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Eisessig.

Ausbeute: 57 % der Theorie;

$C_{23}H_{26}N_4O_3$ (406.49)

Massenspektrum: $(M-H)^- = 405$

Beispiel 172

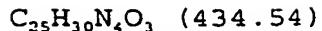
4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-N-propylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-[3-[2,5-Dimethyl-

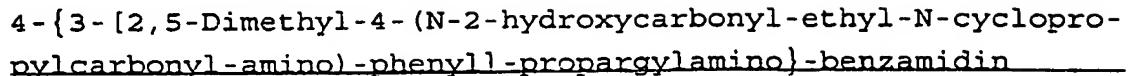
4-(N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-N-propylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin, Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Eisessig.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

- 124 -

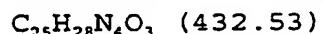


Massenspektrum: $(M-H)^- = 433$
 $(M+H)^+ = 435$

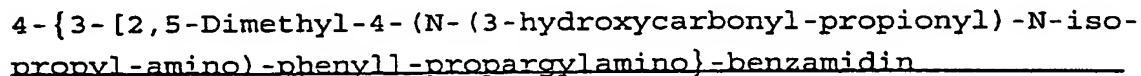
Beispiel 173

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-N-cyclopropylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin, Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Eisessig.

Ausbeute: 75 % der Theorie,



Massenspektrum: $(M+\text{Na})^+ = 455$
 $(M+H)^+ = 433$

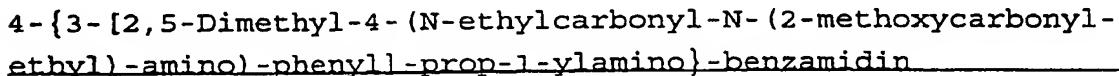
Beispiel 174

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-N-isopropyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin, Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Eisessig.

Ausbeute: 73 % der Theorie,



Massenspektrum: $(M+H)^+ = 435$
 $(M-H)^- = 433$

Beispiel 175

Hergestellt analog Beispiel 136 aus 4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-ethylcarbonyl-N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin, 10 % Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff in Ethanol.

- 125 -

Ausbeute: 99 % der Theorie,
 $C_{25}H_{34}N_4O_3 \times CF_3COOH$ (438.58/552.60)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 439$

Beispiel 176

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-(3-hydroxycarbonyl-propionyl)-N-isopropyl-amino)-phenyl]-prop-1-ylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 136 aus 4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-(3-hydroxycarbonyl-propionyl)-N-isopropyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin, 10 % Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff in Ethanol.

Ausbeute: 99 % der Theorie,
 $C_{25}H_{34}N_4O_3$ (438.58/552.60)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 439$
 $(M-H)^- = 437$

Beispiel 177

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-N-benzyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[2,5-dimethyl-4-(N-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-N-benzyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 64 % der Theorie,
 $C_{31}H_{34}N_4O_3 \times CF_3COOH$ (510.65/624.67)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 511$

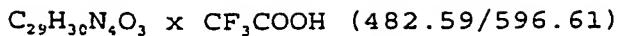
Beispiel 178

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-(3-hydroxycarbonyl-propionyl)-N-benzyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-N-benzyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin, Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

- 126 -



Massenspektrum: $(M+H)^+ = 483$

$(M-H)^- = 481$

Beispiel 179

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-ethylcarbonyl-N-methoxycarbonylmethylamino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[2,5-dimethyl-4-(N-ethylcarbonyl-N-methoxycarbonylmethylamino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 67 % der Theorie,



Massenspektrum: $(M+\text{CF}_3\text{COOH}-\text{H})^+ = 533$

Beispiel 180

4-[3-[4-(4,4-Dimethyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)-2,5-dimethyl-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

a. 4-Brom-2,5-dimethylbenzoësäurechlorid

10.3 g (45 mMol) 4-Brom-2,5-dimethylbenzoësäure werden in 250 ml Dichlormethan gelöst und nach Zugabe von 9.9 ml (135 mMol) Thionylchlorid zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 3.2 g (100 % der Theorie).

b. 3-(4-Brom-2,5-dimethyl-phenyl)-2,2-dimethyl-3-oxo-propionsäuremethylester

5.4 g (0.022 Mol) 4-Brom-2,5-dimethylbenzoësäurechlorid, 4.5 ml (0.022 Mol) 1-Methoxy-2-methyl-1-(trimethylsilyloxy)-1-propen und 8.2 ml (0.066 Mol) Bortrifluoridetherat werden in 50 ml Diethylether unter Stickstoffatmosphäre 20 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird 2x mit je 50 ml 1N Natronlauge und 1x mit 50 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird abdestilliert.

- 127 -

Ausbeute: 3.6 g (53 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4:1)

c. 3-(4-Brom-2,5-dimethyl-phenyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-on

3.5 g (11.7 mMol) 3-(4-Brom-2,5-dimethyl-phenyl)-2,2-dimethyl-3-oxo-propionsäure-methyl ester und 28 ml (28 mMol) 1-molare Hydrazinlösung in Tetrahydrofuran werden in 50 ml Ethanol 24 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird abdestilliert und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 2.1 g (64 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.9 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 7:3)

d. N-tert.Butoxycarbonyl-4-{3-[4-(4,4-dimethyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)-2,5-dimethyl-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1g aus 3-(4-Brom-2,5-dimethyl-phenyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-on, N-tert.Butoxycarbonyl-4-propargylamino-benzamidin, Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0), Kupfer-I-iodid und Triethylamin in Acetonitril.

Ausbeute: 19 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

e. 4-{3-[4-(4,4-Dimethyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)-2,5-dimethyl-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxy-4-{3-[4-(4,4-dimethyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)-2,5-dimethyl-phenyl]-propargylamino}-benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 93 % der Theorie,

C₂₃H₂₅N₅O x CF₃COOH (387.49/501.51)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 388

Beispiel 181

4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-ethylcarbonyl-N-hydroxycarbonylmethyl-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-ethylcarbonyl-N-methoxycarbonylmethyl-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin, Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Eisessig.

Ausbeute: 74 % der Theorie,

$C_{23}H_{26}N_4O_3$ (406.49)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 407$

$(M+Na)^+ = 429$

$(M-H)^- = 405$

Beispiel 182

4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-ethylcarbonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-aminocarbonylmethyl-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-{3-[2,5-dimethyl-4-(N-ethylcarbonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-aminocarbonylmethyl-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 61 % der Theorie,

$C_{27}H_{33}N_5O_4 \times CF_3COOH$ (491.60/605.62)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 492$

Beispiel 183

4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-ethylcarbonyl-N-hydroxycarbonylmethyl-aminocarbonylmethyl-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-ethylcarbonyl-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin, Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Eisessig.

Ausbeute: 48 % der Theorie,

$C_{25}H_{29}N_5O_4$ (463.54)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 464$

$(M-H)^- = 462$

- 129 -

Beispiel 184

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin
 Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-
4-[3-[2,5-dimethyl-4-(N-isopropyl-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin und
 Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 67 % der Theorie,

$C_{26}H_{33}N_5O_3 \times CF_3COOH$ (463.59/577.61)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 464$

Beispiel 185

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-hydroxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin
 Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-[3-[2,5-Dimethyl-
 4-(N-isopropyl-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-
 phenyl]-propargylamino]-benzamidin, Lithiumhydroxid und
 anschließender Behandlung mit Eisessig.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

$C_{24}H_{29}N_5O_3$ (435.53)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 436$

$(M-H)^- = 434$

Beispiel 186

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(3-trifluoracetylaminomethoxy carbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-
4-[3-[2,5-dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(3-trifluoracetylaminomethoxy carbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

$C_{28}H_{32}F_3N_5O_4 \times CF_3COOH$ (559.59/673.61)

- 130 -

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 560$
 $(M-H)^- = 558$

Beispiel 187

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-methoxycarbonylmethoxy-methylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[2,5-dimethyl-4-(N-isopropyl-N-methoxycarbonyl-methoxymethylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

$C_{26}H_{32}N_4O_4 \times CF_3COOH (464.47/578.59)$

Massenspektrum: $M^+ = 464$

Beispiel 188

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-hydroxycarbonylmethoxy-methylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-methoxycarbonylmethoxymethylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin, Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Eisessig.

Ausbeute: 12 % der Theorie,

$C_{25}H_{30}N_4O_4 (450.54)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 451$

$(M-H)^- = 449$

Beispiel 189

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-methoxycarbonylmethyl-carbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-

4-[3-[2,5-dimethyl-4-(N-isopropyl-N-methoxycarbonylmethyl-carbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 74 % der Theorie,

$C_{25}H_{30}N_4O_3 \times CF_3COOH (434.54/548.56)$

- 131 -

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 435$
 $(M-H)^- = 433$

Beispiel 190

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-hydroxycarbonylmethylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-methoxycarbonylmethylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin, Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Eisessig.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

$C_{24}H_{28}N_4O_3$ (420.51)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 421$
 $(M-H)^- = 419$
 $(M+Na)^+ = 443$

Beispiel 191

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

0.3 g (0.71 Mol) 4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-hydroxycarbonylmethylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin und 0.1 g (0.71 Mol) Glycinmethylester werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 0.2 g (0.78 Mol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und die Mutterlauge zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan/5 bis 14 % Ethanol eluiert wird.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

$C_{27}H_{33}N_5O_4 \times HCl$ (491.60/528.06)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 492$
 $(M-H)^- = 490$

- 132 -

Beispiel 192

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-propyl-N-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[2,5-dimethyl-4-(N-propyl-N-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

C₂₇H₃₄N₄O₃ x CF₃COOH (462.59/576.62)

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4:1)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 463

Beispiel 193

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-cyclobutyl-N-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-

4-[3-[2,5-dimethyl-4-(N-cyclobutyl-N-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 49 % der Theorie,

C₂₈H₃₄N₄O₃ x CF₃COOH (474.61/588.63)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 475

Beispiel 194

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-propyl-N-(3-hydroxycarbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-propyl-N-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin, Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Ammoniumchlorid.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

C₂₅H₃₀N₄O₃ x HCl (434.54/471.00)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 435

(M-H)⁻ = 433

- 133 -

Beispiel 195

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-ethyl-N-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[2,5-dimethyl-4-(N-ethyl-N-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 49 % der Theorie,

$C_{26}H_{32}N_4O_3 \times CF_3COOH$ (448.57/562.59)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 449$

Beispiel 196

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-ethyl-N-(3-hydroxycarbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

0.2 g (0.267 Mol) 4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-ethyl-N-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin werden in 30 ml 6 molarer Salzsäure 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Aceton verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 98 % der Theorie,

$C_{24}H_{28}N_4O_3 \times HCl$ (420.52/456.98)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 421$

$(M-H)^- = 419$

Beispiel 197

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(N'-ethoxycarbonylmethyl-N'-methyl-aminomethylcarbonyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[2,5-dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(ethoxycarbonylmethyl-N-methylamino)methylcarbonyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

$C_{28}H_{37}N_5O_3 \times 2 CF_3COOH$ (491.64/719.68)

- 134 -

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 492$
 $(M-H)^- = 490$

Beispiel 198

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-propargyloxy]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-propargyloxy]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 9 % der Theorie,

$C_{27}H_{33}N_3O_4 \times HCl$ (463.59/500.047)

R_f -Wert: 0.62 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/6%ige Kochsalzlösung = 4:1)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 464$

Beispiel 199

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(3-hydroxycarbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-propargyloxy]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(3-ethoxycarbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-propargyloxy]-benzamidin, Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Eisessig.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

$C_{25}H_{29}N_3O_4$ (435.53)

R_f -Wert: 0.62 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/6%ige Kochsalzlösung = 4:1)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 436$

$(M-H)^- = 434$

- 135 -

Beispiel 200

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-hydroxycarbonylmethylaminocarbonylmethylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin, Lithiumhydroxid und anschließender Behandlung mit Eisessig.

Ausbeute: 3 % der Theorie,

C₂₆H₃₁N₅O₄ (477.568)

R_f-Wert: 0.74 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/6%ige Kochsalzlösung = 4:1)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 478

(M+Na)⁺ = 500

(M-H)⁻ = 476

Beispiel 201

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(3-amino-3-ethoxycarbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[2,5-dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(3-tert.butoxycarbonyl-amino-3-ethoxycarbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-propargyl-amino]-benzamidin und Trifluoressigsäure und anschließender Behandlung mit ethanolischer Salzsäure.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

C₂₇H₃₅N₅O₃ x 2HCl (477.62/550.54)

R_f-Wert: 0.77 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/6%ige Kochsalzlösung = 4:1)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 478

Beispiel 202

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(3-amino-3-hydroxycarbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(3-amino-3-ethoxycarbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-

- 136 -

propargylamino}-benzamidin und Kaliumhydroxid und anschließender Behandlung mit ethanolischer Salzsäure.

Ausbeute: 12 % der Theorie,

$C_{25}H_{31}N_5O_3 \times 2HCl$ (449.56/522.49)

R_f -Wert: 0.69 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/6%ige Kochsalzlösung = 4:1)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 450$

$(M-H)^- = 448$

Beispiel 203

4-[3-[5-Fluor-2-methyl-4-(N-isopropyl-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[5-fluor-2-methyl-4-(N-isopropyl-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin und Trifluoressigsäure und anschließender Behandlung mit ethanischer Salzsäure.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

$C_{25}H_{30}FN_5O_3 \times HCl$ (467.55/504.01)

R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 3:1)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 468$

$(M-H)^- = 466$

Beispiel 204

4-[3-[5-Fluor-2-methyl-4-(N-isopropyl-N-hydroxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-[3-[5-Fluor-2-methyl-4-(N-isopropyl-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin, Natriumhydroxid und anschließender Behandlung mit Eisessig.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

$C_{23}H_{26}FN_5O_3$ (439.49)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 440$

$(M+Na)^+ = 462$

$(M-H)^- = 438$

- 137 -

Beispiel 2054-[3-[2-Methyl-4-(N-isopropyl-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[2-methyl-4-(N-isopropyl-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 56 % der Theorie,

$C_{25}H_{31}N_5O_3 \times CF_3COOH$ (449.55/563.58)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 450$
 $(M+CF_3COOH-H)^- = 562$

Beispiel 2064-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-cyclobutyl-N-methoxycarbonylmethylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[2,5-dimethyl-4-(N-cyclobutyl-N-methoxycarbonylmethylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

$C_{26}H_{30}N_4O_3 \times CF_3COOH$ (446.55/560.56)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 447$

Beispiel 2074-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-aminomethylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[2,5-dimethyl-4-(N-isopropyl-N-tert.butoxycarbonylamino-methylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 61 % der Theorie,

$C_{23}H_{29}N_5O \times 2 CF_3COOH$ (391.53/619.57)

R_f -Wert: 0.70 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/6%ige Kochsalzlösung = 4:1)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 392$

Beispiel 208

4-[3-[2-Methyl-4-(N-isopropyl-N-hydroxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-[3-[2-Methyl-4-(N-isopropyl-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin, Natriumhydroxid und anschließender Behandlung mit Eisessig.

Ausbeute: 42 % der Theorie,

C₂₃H₂₇N₅O₃ (421.50)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 422

(M+Na)⁺ = 444

(M-H)⁻ = 420

Beispiel 209

4-[3-[2-Chlor-5-methyl-4-(N-isopropyl-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[2-chlor-5-methyl-4-(N-isopropyl-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 38 % der Theorie,

C₂₅H₃₀ClN₅O₃ x CF₃COOH (484.00/598.02)

R_f-Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4:1)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 484/486 (Chlorisotope)

Beispiel 210

4-[3-[2-Chlor-5-methyl-4-(N-isopropyl-N-hydroxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-[3-[2-Chlor-5-methyl-4-(N-isopropyl-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin, Natriumhydroxid und anschließender Behandlung mit Eisessig.

Ausbeute: 7 % der Theorie,

C₂₃H₂₆ClN₅O₃ (455.94)

- 139 -

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 456/458 (Chlorisotope)
 $(M+Na)^+$ = 478/480 (Chlorisotope)
 $(M-H)^-$ = 454/456 (Chlorisotope)

Beispiel 211

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(3-amino-propionyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[2,5-dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(3-tert.butoxycarbonyl-amino-propionyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.39 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

R_f -Wert: 0.36 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/6%ige Kochsalzlösung = 4:1)

$C_{24}H_{31}N_5O \times 2 CF_3COOH$ (405.55/633.59)

Beispiel 212

4-[3-[3-Methyl-4-(N-isopropyl-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-methyl-4-(N-isopropyl-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 46 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

$C_{25}H_{31}N_5O_3 \times CF_3COOH$ (449.56/563.58)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 450

$(M-H)^-$ = 448

Beispiel 213

4-[3-[3-Methyl-4-(N-isopropyl-N-hydroxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt aus 4-[3-[3-Methyl-4-(N-isopropyl-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benz-

- 140 -

amidin durch 18-stündiges Einwirken von 20 ml 6N HCl und anschließendes Abdestillieren der flüchtigen Bestandteile.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.46 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 6:4)

$C_{23}H_{27}N_5O_3 \times HCl$ (421.50/457.96)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 422

$(M+Na)^+$ = 444

$(M-H)^-$ = 420

$(M+HCl-H)^-$ = 456/458 (Chlorisotope)

Beispiel 214

4-[3-[2-Methyl-4-(N-isopropyl-N-(2-trifluoracetylamo-3-methoxycarbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[2-methyl-4-(N-isopropyl-N-(2-trifluoracetylamo-3-methoxycarbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.17 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

$C_{27}H_{30}F_3N_5O_4 \times CF_3COOH$ (545.57/659.59)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 546

$(M-H)^-$ = 544

$(M+CF_3COOH-H)^-$ = 658

Beispiel 215

4-[3-[2-Methyl-4-(N-isopropyl-N-(2-trifluoracetylamo-3-hydroxycarbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 213 aus 4-[3-[2-Methyl-4-(N-isopropyl-N-(2-trifluoracetylamo-3-methoxycarbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin und 6N HCl.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

- 141 -

R_f -Wert: 0.42 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 6:4)

$C_{26}H_{28}F_3N_5O_4 \times HCl$ (531.540/568.00)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 532
 $(M-H)^-$ = 530

Beispiel 216

4-[3-[2-Methyl-4-(N-isopropyl-N-(2-amino-3-hydroxycarbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt aus 0.160 g (0.282 mmol) 4-[3-[2-Methyl-4-(N-isopropyl-N-(2-trifluoracetylamino-3-hydroxycarbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin und 120 mg Natriumcarbonat in 20 ml Methanol durch 5-tägiges Rühren bei Raumtemperatur. Nach anschließendem 1-tägigen Erhitzen auf 60°C werden die flüchtigen Bestandteile abdestilliert.

Ausbeute: 98 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.46 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 6:4)

$C_{24}H_{29}N_5O_3 \times HCl$ (435.53/471.99)

Beispiel 217

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(N'-hydroxycarbonylmethyl-N'-methyl-aminomethylcarbonyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(N'-ethoxycarbonylmethyl-N'-methyl-aminomethylcarbonyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin, Natriumhydroxid, anschließender Fällung mit Eisessig und mehrmaliger chromatographischer Reinigung mittels HPLC-Säule.

Ausbeute: 2 % der Theorie,

$C_{26}H_{33}N_5O_3 \times HCl$ (463.58/500.04)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 464

- 142 -

Beispiel 218

4-[3-[2-Methyl-4-(N-isopropyl-N-(3-trifluoracetyl amino-3-methoxycarbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-4-[3-[2-methyl-4-(N-isopropyl-N-(3-trifluoracetyl amino-3-methoxycarbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin und Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 89 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C₂₇H₃₀F₃N₅O₄ x CF₃COOH (545.57/659.59)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 546

(M-H)⁻ = 544

Beispiel 219

4-[3-(3-Brom-5-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-furan-2-yl)-propargylaminobenzamidin

Hergestellt analog Beispiel 1g aus 2,3-Dibrom-5-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-furan, N-tert.Butoxycarbonyl-4-propargylamino-benzamidin, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), Kupfer(I)iodid und Triethylamin in Acetonitril und anschließende Abspaltung des tert.Butyloxycarbonylrestes durch Trifluoressigsäure analog Beispiel 2.

Ausbeute: 17 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C₂₀H₂₁BrN₄O₂ x CF₃COOH (429.32/543.34)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 429/431 (Bromisotope)

Beispiel 220

4-[3-[2-Methyl-4-(N-isopropyl-N-(3-amino-3-methoxycarbonyl-propionyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 216 aus 4-[3-[2-Methyl-4-(N-isopropyl-N-(3-trifluoracetyl amino-3-methoxycarbonyl-propionyl)-

- 143 -

amino) -phenyl] -propargylamino} -benzamidin und Natriumcarbonat
in Methanol.

Ausbeute: 93 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.45 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige
Kochsalzlösung = 6:4)

$C_{25}H_{31}N_5O_3 \times CF_3COOH$ (449.56/563.58)

Beispiel 221

4-{3-[3-Methyl-4-(N-isopropyl-N-methoxycarbonylmethylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-
4-{3-[3-methyl-4-(N-isopropyl-N-methoxycarbonylmethylcarbonyl-
amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin und
Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 55 % der Theorie,

R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

$C_{24}H_{28}N_4O_3 \times CF_3COOH$ (420.52/534.54)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 421
 $(M+CF_3COOH-H)^-$ = 533

Beispiel 222

4-{3-[3-Methyl-4-(N-cyclopentyl-N-methoxycarbonylmethyl-
carbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus N-tert.Butoxycarbonyl-
4-{3-[3-methyl-4-(N-cyclopentyl-N-methoxycarbonylmethyl-
carbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin und Tri-
fluoressigsäure.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

R_f -Wert: xxxx (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

$C_{26}H_{30}N_4O_3 \times CF_3COOH$ (446.55/560.57)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 447
 $(M+CF_3COOH-H)^-$ = 559

Beispiel 223

4-[3-[3-Methyl-4-(N-isopropyl-N-hydroxycarbonylmethylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 213 aus 4-[3-[3-Methyl-4-(N-isopropyl-N-methoxycarbonylmethylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin und 6N HCl.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C₂₃H₂₆N₄O₃ × HCl (406.48/442.94)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 407

(M-H)⁻ = 405

Beispiel 224

4-[3-[3-Methyl-4-(N-cyclopentyl-N-hydroxycarbonylmethylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

Hergestellt analog Beispiel 213 aus 4-[3-[3-Methyl-4-(N-cyclopentyl-N-methoxycarbonylmethylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin und 6N HCl.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C₂₅H₂₈N₄O₃ × HCl (432.52/468.99)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 433

(M-H)⁻ = 431

Analog den vorstehenden Beispielen können folgende Verbindungen hergestellt werden:

4-[3-[2-Brom-5-methyl-4-(N-isopropyl-N-(2-ethoxycarbonylethylcarbonyl)-amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2-aminoacetyl)amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

4-[3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(2-hydroxycarbonyl-2-amino-acetyl)amino)-phenyl]-propargylamino]-benzamidin

- 145 -

4-{3-[2,5-Bis(trifluormethyl)-4-(N-isopropyl-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

4-{3-[2,5-Bis(trifluormethyl)-4-(N-isopropyl-N-hydroxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

4-{3-[2-Trifluormethyl-5-methyl-4-(N-isopropyl-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

4-{3-[2-Trifluormethyl-5-methyl-4-(N-isopropyl-N-hydroxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

4-{3-[2-Trifluormethyl-4-(N-isopropyl-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

4-{3-[2-Trifluormethyl-4-(N-isopropyl-N-hydroxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(2-ethoxycarbonylethylaminocarbonyl)-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(2-hydroxycarbonylethylaminocarbonyl)-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(ethoxycarbonylmethylaminomethylcarbonyl)-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(hydroxycarbonylmethylaminomethylcarbonyl)-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(4-amino-4-ethoxycarbonylbutanoyl)-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

- 146 -

4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(4-amino-4-hydroxycarbonylbutanoyl)-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(2-amino-4-ethoxycarbonylbutanoyl)-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(2-amino-4-hydroxycarbonylbutanoyl)-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(2-ethoxycarbonylethylaminocarbonyl)-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(2-hydroxycarbonylethylaminocarbonyl)-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

4-{3-[2-Methyl-4-(N-isopropyl-N-(3-amino-3-hydroxycarbonylpropionyl)-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

4-{3-[2-Methyl-4-(N-isopropyl-N-(2-amino-3-methoxycarbonylpropionyl)-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-aminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(piperazin-1-yl-carbonyl)-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-(2-pyrrolidinon-5-yl-carbonyl)-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin

4-{3-[3-Brom-5-pyrrolidinocarbonyl-furan-2-yl]-propargylamino}-benzamidin

- 147 -

Beispiel 225

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	75,0 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 10,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 226

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 227Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugesetzt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 228Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zuge-

- 149 -

mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.
Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 229

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 230

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

- 150 -

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Gr6Be 0 abgefüllt.

Beispiel 231

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	100,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
Polyethylenorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2 000,0 mg

Herstellung:

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylenorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

1. Substituierte Aryl- und HeteroarylDerivate der allgemeinen Formel



in der

A eine Ethinylengruppe, eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Carboxy- C_{1-3} -alkylgruppe oder durch ein Chlor-, Brom- oder Jodatom substituierte Vinylen- oder Ethylengruppe,

R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl- oder Carboxy- C_{1-3} -alkylgruppe,

Ar eine durch die Reste R_2 bis R_4 substituierte Phenylgruppe, wobei

R_2 eine C_{1-6} -Alkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkylgruppe, die jeweils im C_{1-6} - und C_{1-3} -Alkylteil durch eine Carboxy-, Phenyl-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Carboxy- C_{1-3} -alkylamino-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino-, N-(Carboxy- C_{1-3} -alkyl)- C_{1-3} -alkylamino-, C_{3-7} -Cycloalkylamino-, Phenylamino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-phenylamino-, N-(C_{1-4} -Alkanoyl)-phenylamino-, Heteroarylarnino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-heteroarylarnino-, N-(Carboxy- C_{1-3} -alkyl)-phenylamino- oder N-(Carboxy- C_{1-3} -alkyl)-heteroarylaminogruppe substituiert sein können,

eine Carboxy- C_{1-5} -alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine C_{1-3} -Alkylamino-, N,N-Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe substituiert ist,

eine Carboxy- C_{1-5} -alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome einer Methylengruppe durch eine n- C_{2-5} -Alkylenbrücke ersetzt sind,

eine Phenyl-, Phenoxy- oder Phenylsulfonylgruppe, die jeweils im Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein können,

eine C₁₋₅-Alkylamino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, Di-(C₁₋₅-alkyl)-amino-, N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₅-alkylamino-, C₃₋₇-Cycloalkylamino-, N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-C₃₋₇-cycloalkylamino-, Phenylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylamino-, N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-phenylamino-, Heteroaryl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-heteroaryl-amino- oder N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-heteroarylaminogruppe,

eine C₁₋₅-Alkylcarbonylamino-, C₃₋₇-Cycloalkylcarbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Heteroarylcarbonylamino-, C₁₋₅-Alkylsulfonylamino-, Arylsulfonylamino-, Heteroarylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₅-alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₃₋₇-cycloalkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-arylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-heteroarylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₅-alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-arylsulfonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-heteroarylsulfonylaminogruppe, wobei

die vorstehend erwähnten N-(C₁₋₃-Alkyl)-teile zusätzlich durch eine Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe oder mit Ausnahme des α-Kohlenstoffatoms bezogen auf das Stickstoffatom auch durch eine Hydroxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, Amino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert sein können,

eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

eine Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, C₃₋₇-Cycloalkylamino-, Aryl-amino-, Aryl-C₁₋₃-alkylamino-, Heteroaryl-amino- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe, die jeweils am Aminostickstoff-

atom durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, 2-Oxo-pyrrolidinylcarbonyl- oder Piperazinocarbonylgruppe substituiert sind, wobei zusätzlich

(i) die vorstehend erwähnte Aminogruppe, die durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylcarbonyl- oder Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe monosubstituiert ist, durch eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe oder durch eine N,N-Di-(C₁₋₅-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, und

(ii) der Alkylteil der vorstehend erwähnten C₁₋₃-Alkylcarbonylgruppe durch eine Carboxy-, Amino-, Hydroxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylamino- oder Amino-C₁₋₃-alkylcarbonylaminogruppe oder durch eine Carboxy- oder Hydroxygruppe und durch eine Amino- oder Trifluoracetylaminogruppe substituiert ist,

eine Carbiminogruppe, die am Stickstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino- oder N-(Carboxy-C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₃-alkylaminogruppe und am Kohlenstoffatom durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe, durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Heteroarylgruppe substituiert ist,

eine Heteroaryl- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkylgruppe, die jeweils im Heteroarylteil zusätzlich auch durch eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe oder durch eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe und durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein können,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte 5-Oxo-4,5-dihydro-pyrazolyl- oder 6-Oxo-4,5-dihydro-pyridazinylgruppe, in der ein Alkylsubstituent gleichzeitig

- 154 -

durch eine Carboxy- oder C_{1..3}-Alkoxy carbonylgruppe substituiert sein kann, oder

eine Carbonylgruppe, die

durch ein Wasserstoffatom, durch eine Hydroxy-, C_{1..5}-Alkoxy- oder C_{3..7}-Cycloalkoxygruppe,

durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte C_{1..5}-Alkyl- oder C_{3..7}-Cycloalkylgruppe,

durch eine durch eine Piperazinogruppe substituierte C_{1..3}-Alkylgruppe,

durch eine Phenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C_{1..3}-Alkyl-, Carboxy-C_{1..3}-alkyl-, C_{1..3}-Alkoxy- oder Carboxygruppe substituiert sein kann,

durch eine Amino-, C_{1..5}-Alkylamino-, Carboxy-C_{1..3}-alkylamino-, C_{3..7}-Cycloalkylamino-, Phenylamino- oder Heteroarylaminogruppe, die jeweils zusätzlich am Aminostickstoffatom durch eine C_{1..5}-Alkyl-, C_{3..7}-Cycloalkyl-, Phenyl-C_{1..3}-alkyl-, Carboxy-C_{1..3}-alkyl-, 2-[Di-(C_{1..3}-alkyl)-amino]-ethyl-, 3-[Di-(C_{1..3}-alkyl)-amino]-propyl-, Di-(C_{1..3}-alkyl)-amino-, 2-(N-Carboxy-C_{1..3}-alkyl-C_{1..3}-alkylamino)-ethyl-, 3-(N-Carboxy-C_{1..3}-alkyl-C_{1..3}-alkylamino)-propyl- oder N-Carboxy-C_{1..3}-alkyl-C_{1..3}-alkylamino-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperidinylgruppe substituiert sein können,

durch eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1..3}-Alkylgruppen substituierte Pyrrolyl-, Thienyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe, an die jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann,

durch eine gegebenenfalls durch eine C_{1..3}-Alkyl- oder Carboxy-C_{1..3}-alkylgruppe substituierte C_{3..6}-Cycloalkylenimino-, C_{5..6}-Bicycloalkylenimino-, Morholino-, Piperazino-, Dihyddropyrazolo-, Tetrahyddropyrazolo-, Tetrahydroisoxazolo-, Tetrahyddropyrazinyl- oder Tetrahyddropyridazinylgruppe oder

durch eine gegebenenfalls durch eine C_{1..3}-Alkyl-, Carboxy-C_{1..3}-alkyl-, Hydroxy-, Hydroxy-C_{1..3}-alkyl-, Amino-, Carboxy-, Carboxy-C_{1..3}-alkoxy-C_{1..3}-alkyl-, Carboxy-C_{1..3}-alkylamino-C_{1..3}-alkyl- oder Carboxy-C_{1..3}-alkylaminocarbonyl-C_{1..3}-alkylgruppe substituierte C_{3..6}-Cycloalkyleniminogruppe,

durch eine gegebenenfalls durch eine C_{1..3}-Alkyl- oder Carboxy-C_{1..3}-alkylgruppe substituierte C_{5..6}-Bicycloalkylenimino-, Morholino-, Piperazino-, Dihyddropyrazolo-, Tetrahydrosloxazolo-, Tetrahyddropyrazinyl- oder Tetrahyddropyridazinylgruppe substituiert ist,

R, ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Formyl- oder Trifluormethylgruppe,

eine C_{1..3}-Alkoxy-, Amino-, C_{1..3}-Alkylamino-, Di-(C_{1..3}-Alkyl)-amino-, C_{1..4}-Alkanoylamino- oder N-(C_{1..4}-Alkanoyl)-C_{1..3}-alkylaminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, C_{1..3}-Alkoxy-, Carboxy-, Carboxy-C_{1..3}-alkoxy-, Carboxy-C_{1..3}-alkylamino-, N-(C_{1..3}-Alkyl)-carboxy-C_{1..3}-alkylamino- oder Carboxy-C_{1..3}-alkylaminocarbonylgruppe substituierte C_{1..3}-Alkylgruppe,

eine durch eine Carboxy- oder Carboxy-C_{1..3}-alkylaminocarbonylgruppe substituierte C_{2..3}-Alkenylgruppe oder

eine gegebenenfalls am Kohlenstoffatom durch eine C_{1..3}-Alkylgruppe substituierte Carbiminogruppe, die am Iminostickstoffatom durch eine Carboxy-C_{1..3}-alkoxy- oder Aminocarbonylaminogruppe substituiert ist,

- 156 -

oder R₂ und R₃ zusammen eine -CO-O-CH₂- oder -CO-O-CH₂CH₂- Gruppe und

R₄ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C_{1..3}-Alkyl-, C_{3..}-Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder C_{1..3}-Alkoxygruppe darstellen,

oder Ar auch eine Heteroarylgruppe, die durch die vorstehend erwähnten Reste R₂ bis R₄ substituiert sein kann, welche wie vorstehend erwähnt definiert sind,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1..3}-Alkylgruppen substituierte Methylengruppe, eine Carbonyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-, N-(C_{1..3}-Alkyl)-imino- oder N-(Carboxy-C_{1..3}-alkyl)-iminogruppe, wobei der Alkylteil der N-(C_{1..3}-Alkyl)-iminogruppe in 2- oder 3-Stellung zusätzlich durch eine Amino-, C_{1..3}-Alkylamino-, Di-(C_{1..3}-Alkyl)-amino-, C_{1..4}-Alkanoylamino- oder N-(C_{1..4}-Alkanoyl)-C_{1..3}-alkylaminogruppe substituiert sein kann, und

Y eine durch eine Aminogruppe substituierte Cyclohexylgruppe oder eine durch den Rest R₅ substituierte Phenyl- oder Heteroarylgruppe, wobei die vorstehend erwähnte Phenylgruppe jeweils durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom oder durch eine C_{1..3}-Alkyl- oder C_{1..3}-Alkoxygruppe sowie die vorstehend erwähnte Heteroarylgruppe durch eine C_{1..3}-Alkylgruppe substituiert sein können und

R₅ ein Wasserstoffatom, eine Cyanogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine in vivo abspaltbare Gruppe substituierte Amino-, Amino-C_{1..3}-alkyl-, Amidino-, Guanidino- oder Guanidino-C_{1..3}-alkylgruppe darstellt,

bedeuten, wobei

unter den vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte 5-gliedrige heteroaromatische Gruppe, die eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und eine oder zwei Stickstoffatome sowie deren partiell hydrierten Derivate, insbesondere deren Dihydroderivate, oder eine 6-gliedrige heteroaromatische Gruppe, die ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält, wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten 5- und 6-gliedrigen heteroaromatischen Ringe über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, zu verstehen ist,

die bei der Definition der Reste vorstehend erwähnten Carboxygruppen durch eine Tetrazolylgruppe oder durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ersetzt sein können, und

die der bei der Definition der Reste erwähnten Imino- oder Aminogruppen durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

A eine gegebenenfalls durch ein Chlor-, Brom- oder Jodatom substituierte Vinylengruppe, eine Ethylen- oder Ethinylengruppe,

R₁ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

Ar eine durch eine Benzoylgruppe substituierte Pyridyl- oder Thienylgruppe,

eine durch eine Pyrrolidinocarbonylgruppe substituierte Bromfuranylgruppe oder

eine durch die Reste R₂ bis R₄ substituierte Phenylgruppe, wobei

R₂ eine Phenyl- oder Phenoxygruppe,

eine C_{1..3}-Alkylgruppe, die durch eine Phenyl-, Phenylamino-, N-(C_{1..3}-Alkyl)-phenylamino- oder N-(C_{1..3}-Alkanoyl)-phenylaminogruppe substituiert sein kann,

eine Carboxy- oder C_{1..3}-Alkoxycarbonylgruppe,

eine Benzoyl- oder Phenylsulfonylgruppe, in denen jeweils der Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Carboxy- oder C_{1..3}-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten Benzoylgruppen zusätzlich das Sauerstoffatom durch Carboxy-C_{1..3}-alkoxyimino- oder C_{1..3}-Alkoxycarbonyl-C_{1..3}-alkoxyiminogruppe ersetzt sein kann,

eine C_{1..5}-Alkylaminogruppe, die im Alkylteil durch eine Phenyl-, Carboxy-, C_{1..3}-Alkoxycarbonyl-, Carboxy-C_{1..3}-alkylaminocarbonyl-, C_{1..3}-Alkoxycarbonyl-C_{1..3}-alkylaminocarbonyl-, N-(C_{1..3}-Alkyl)-carboxy-C_{1..3}-alkylaminocarbonyl- oder N-(C_{1..3}-Alkyl)-C_{1..3}-alkoxycarbonyl-C_{1..3}-alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann, oder eine C_{3..5}-Cycloalkylaminogruppe, wobei die vorstehend erwähnten Gruppen jeweils am Aminstickstoffatom zusätzlich durch eine C_{3..5}-Cycloalkanoyl-, Benzoyl- oder Phenylsulfonylgruppe, durch eine Carboxy-C_{1..3}-alkylcarbonyl- oder C_{1..3}-Alkoxycarbonyl-C_{1..3}-alkylcarbonylgruppe, in der der Alkylteil der Alkylcarbonylgruppe jeweils durch eine Amino- oder Trifluoracetylaminogruppe substituiert sein kann, durch eine C_{2..4}-Alkanoylgruppe, die im Alkanoylteil durch eine Amino-, Carboxy-, C_{1..3}-Alkoxycarbonyl-, Carboxy-C_{1..3}-alkoxy-, C_{1..3}-Alkoxycarbonyl-C_{1..3}-alkoxy-, Carboxy-C_{1..3}-al-

- 159 -

kylaminocarbonyl-, C_{1..3}-Alkoxycarbonyl-C_{1..3}-alkylaminocarbonyl-, N-(C_{1..3}-Alkyl)-carboxy-C_{1..3}-alkylaminocarbonyl- oder N-(C_{1..3}-Alkyl)-C_{1..3}-alkoxycarbonyl-C_{1..3}-alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann; durch eine Carboxy-C_{1..2}-alkylamino-carbonyl-, C_{1..3}-Alkoxycarbonyl-C_{1..2}-alkylaminocarbonyl-, Carboxy-C_{1..3}-alkylaminocarbonyl-C_{1..2}-alkylaminocarbonyl- oder C_{1..3}-Alkoxycarbonyl-C_{1..2}-alkylaminocarbonyl-C_{1..2}-alkylamino-carbonylgruppe substituiert ist,

eine Formyl-, Pyridylcarbonyl-, Thienylcarbonyl-, Imidazolylcarbonyl-, 1-Methyl-imidazolylcarbonyl-, Thiazolylcarbonyl- oder Indolylcarbonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine 1 oder 2 Methylgruppen substituierte Benzimidazol-1-yl-, Benzimidazol-1-yl-methyl- oder 5-Oxo-4,5-dihydro-pyrazol-3-ylgruppe,

eine durch eine Phenylgruppe, durch eine Phenylgruppe und eine C_{1..4}-Alkylgruppe oder durch eine oder zwei C_{1..4}-Alkylgruppen substituierte Pyrazol-1-ylgruppe, in der ein Alkylsubstituent gleichzeitig durch eine Carboxy- oder C_{1..3}-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann, oder

eine Carbonylgruppe, die

durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C_{1..3}-Alkoxycarbonylgruppe substituierte C_{1..5}-Alkylgruppe,

durch eine C_{3..5}-Cycloalkylgruppe,

durch eine Amino- oder C_{1..5}-Alkylaminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine C_{1..3}-Alkylgruppe, die durch eine C_{3..5}-Cycloalkyl-, Phenyl-, Pyrrolidinyl- oder Pyridinylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C_{1..3}-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, oder durch eine Di-(C_{1..3}-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

- 160 -

durch eine Carboxy-C_{1..3}-alkylamino- oder C_{1..3}-Alkoxy carbonyl-C_{1..3}-alkylaminogruppe, die jeweils am Aminstickstoffat durch eine gegebenenfalls durch eine C_{1..3}-Alkylgruppe substituierte Pyrazolylgruppe substituiert ist,

durch eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, die durch eine oder zwei C_{1..3}-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierten Pyrrolidinogruppen zusätzlich durch eine Hydroxymethyl-, Carboxy-, C_{1..3}-Alkoxy carbonyl-, Carboxy-C_{1..3}-alkyl-, C_{1..3}-Alkoxy carbonyl-C_{1..3}-alkyl-, Carboxy-C_{1..3}-alkyloxy-C_{1..3}-alkyl-, C_{1..3}-Alkoxy carbonyl-C_{1..3}-alkyloxy-C_{1..3}-alkyl-, Carboxy-C_{1..3}-alkylamino-C_{1..3}-alkyl-, N-(C_{1..3}-Alkyl)-carboxy-C_{1..3}-alkylamino-C_{1..3}-alkyl-, C_{1..3}-Alkoxy carbonyl-C_{1..3}-alkylamino-C_{1..3}-alkyl-, N-(C_{1..3}-Alkyl)-carboxy-C_{1..3}-alkylamino-C_{1..3}-alkyl- oder N-(C_{1..3}-Alkyl)-C_{1..3}-alkoxy carbonyl-C_{1..3}-alkylamino-C_{1..3}-alkylgruppe substituiert sein können,

durch eine Morpholino-, Piperazino-, 4-Methyl-piperazino-, Piperazino-C_{1..3}-alkyl-, Dihydropyrazolo-, Tetrahydropyrazolo-, Tetrahydroisooxazolo- oder 7-Azabicycloheptylgruppe oder

durch eine gegebenenfalls im Alkylteil durch eine Carboxy- oder C_{1..3}-Alkoxy carbonylgruppe substituierte N-(C_{1..3}-Alkyl)-phenyl- oder N-(C_{1..3}-Alkyl)-pyridylaminogruppe substituiert ist,

R₃ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Hydroxy-, C_{1..3}-Alkoxy-, Trifluormethyl-, Amino- oder C_{2..3}-Alkanoylaminogruppe,

eine C_{1..3}-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Carboxy-, C_{1..3}-Alkoxy carbonyl-, Carboxy-C_{1..3}-alkoxy-, C_{1..3}-Alkoxy carbonyl-C_{1..3}-alkoxy-, Carboxy-C_{1..3}-alkylaminocarbonyl-, C_{1..3}-Alkoxy carbonyl-C_{1..3}-alkylaminocarbonyl-, N-(C_{1..3}-Alkyl)-carboxy-

- 161 -

C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylamino- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituierte C₂₋₃-Alkenylgruppe oder

eine gegebenenfalls am Kohlenstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Carbiminogruppe, die am Iminostickstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkoxy- oder Aminocarbonylaminogruppe substituiert ist,

oder R₂ und R₃ zusammen eine -CO-O-CH₂-Gruppe und

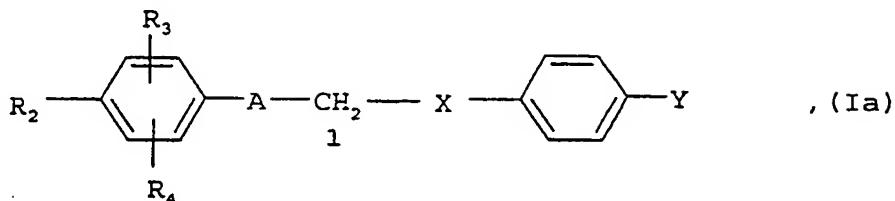
R₄ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe darstellen,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte -NH-Gruppe und

Y eine durch eine Aminogruppe substituierte Cyclohexylgruppe, eine durch eine Amidinogruppe, welche durch eine Benzoyl- oder C₁₋₈-Alkoxy carbonylgruppe substituiert sein kann, substituierte Phenylengruppe oder Pyridinylengruppe, wobei die vorstehend erwähnte Phenylengruppe durch eine Methyl- oder Methoxygruppe und die vorstehend erwähnte Pyridinylengruppe durch eine Methylgruppe substituiert sein kann,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel



in der

A eine Ethylen- oder Ethinylengruppe,

X ein Sauerstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Iminogruppe,

R₂ eine C_{1..4}-Alkylcarbonylamino- oder C_{3..5}-Cycloalkylcarbonylaminogruppe, die jeweils am Aminostickstoffatom durch eine Carboxy-C_{1..2}-alkyl-, C_{1..3}-Alkoxy carbonyl-C_{1..2}-alkyl-, Carboxy-C_{1..2}-alkylaminocarbonyl-C_{1..2}-alkyl- oder C_{1..3}-Alkoxy carbonyl-C_{1..2}-alkylaminocarbonyl-C_{1..2}-alkylgruppe substituiert ist,

eine C_{1..4}-Alkylamino- oder C_{3..5}-Cycloalkylaminogruppe, die jeweils am Aminostickstoffatom durch eine gegebenenfalls im Alkylteil durch eine Aminogruppe substituierte Carboxy-C_{1..3}-alkylcarbonyl-, C_{1..3}-Alkoxy carbonyl-C_{1..3}-alkylcarbonyl-, Carboxy-C_{1..2}-alkylaminocarbonyl-C_{1..2}-alkylcarbonyl-, C_{1..3}-Alkoxy carbonyl-C_{1..2}-alkylaminocarbonyl-C_{1..2}-alkylcarbonyl-, Carboxy-C_{1..2}-alkylaminocarbonyl-, C_{1..3}-Alkoxy carbonyl-C_{1..2}-alkylamino carbonyl-, Carboxy-C_{1..2}-alkylaminocarbonyl-C_{1..2}-alkylaminocarbonyl- oder C_{1..3}-Alkoxy carbonyl-C_{1..2}-alkylaminocarbonyl-C_{1..2}-alkylaminocarbonylgruppe, durch eine Carboxymethoxy methyl carbonyl-, C_{1..3}-Alkoxy carbonyl-methoxy methyl carbonyl-, Carboxy-methoxy methyl carbonyl-, C_{1..3}-Alkoxy carbonyl-methoxy amino methyl carbonyl-, N-Methyl-carboxymethyl amine methyl carbonyl-, N-Methyl-C_{1..3}-alkoxy carbonyl-carboxymethyl amine methyl carbonyl-, Amino methyl carbonyl-, 2-Amino-ethyl carbonyl-, Carboxy-C_{1..2}-alkylaminocarbonyl-methoxy methyl carbonyl-, C_{1..3}-Alkoxy carbonyl-C_{1..2}-alkylaminocarbonyl-methoxy methyl carbonyl-, Carboxy-C_{1..2}-al-

kylaminocarbonylmethylaminomethylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₂-alkylaminocarbonylmethylaminomethylcarbonyl-, N-Methyl-carboxy-C₁₋₂-alkylaminocarbonylmethylaminomethylcarbonyl- oder N-Methyl-C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₂-alkylaminocarbonylmethylaminomethylcarbonylgruppe substituiert ist, oder

eine Carbonylgruppe, die

durch eine Cyclopentylgruppe,

durch eine C₃₋₅-Alkylgruppe, die zusätzlich durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann,

durch eine am Aminstickstoffatom durch eine C₁₋₄-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte C₁₋₄-Alkylamino-, Phenylamino- oder Pyridylaminogruppe,

durch eine durch eine Methyl-, Hydroxymethyl-, Amino-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Carboxy-C₁₋₂-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₂-alkyl-, Carboxymethyloxymethyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethyloxymethyl-, Carboxymethylamino-methyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-methylaminomethyl-, Carboxy-methylaminocarbonylmethyloxymethyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyloxymethylgruppe substituierte Pyrrolidinogruppe substituiert ist,

R, ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Carboxymethoxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-methoxy-, Carboxymethylamino-, N-Methyl-carboxymethylamino-, C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethylamino-, N-Methyl-C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-methylamino-, Carboxymethylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylmethylaminocarbonylgruppe substituierte C₁₋₂-Alkylgruppe,

eine durch eine Carboxy- oder C_{1..}-Alkoxycarbonylgruppe substituierte Vinylgruppe,

R₄ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Ethyl- oder Trifluormethylgruppe und

Y eine gegebenenfalls durch eine C_{1..}-Alkoxycarbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Amidinogruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 3, in der

A eine Ethylen- oder Ethinylengruppe,

X eine Iminogruppe,

R₂ eine C_{1..4}-Alkylaminocarbonylgruppe, die jeweils am Aminstickstoffatom durch eine Carboxy-C_{1..2}-alkyl- oder C_{1..3}-Alkoxy carbonyl-C_{1..2}-alkylgruppe substituiert ist,

eine C_{1..4}-Alkylaminogruppe, die am Aminstickstoffatom durch eine Carboxy-C_{1..}-alkylcarbonyl-, C_{1..}-Alkoxy carbonyl-C_{1..3}-alkylcarbonyl-, Carboxy-C_{1..2}-alkylaminocarbonyl- oder C_{1..3}-Alkoxy carbonyl-C_{1..2}-alkylaminocarbonylgruppe gruppe substituiert ist, oder

eine Carbonylgruppe, die

durch eine C_{3..5}-Alkylgruppe, die zusätzlich durch eine Carboxy- oder C_{1..3}-Alkoxy carbonylgruppe substituiert sein kann,

durch eine am Aminstickstoffatom durch eine Carboxy-C_{1..3}-alkyl- oder C_{1..3}-Alkoxy carbonyl-C_{1..3}-alkylgruppe substituierte C_{1..4}-Alkylamino- oder Pyridylaminogruppe,

- 165 -

durch eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Pyrrolidinogruppe substituiert ist,

R₃ eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituierte C₁₋₂-Alkylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und

Y eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₈-Alkoxycarbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Amidinogruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, 3 oder 4:

- (a) rac-4-{3-[5-Ethoxycarbonylmethyl-2-methyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]-propargylamino}benzamidin,
- (b) rac-4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(2-methyl-pyrrolidinocarbonyl)-phenyl]-propargylamino}benzamidin,
- (c) 4-[3-(2,5-Dimethyl-4-isopropylcarbonyl-phenyl)propargylamino]benzamidin,
- (d) 4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-methyl-N-pyridin-2-yl-aminocarbonyl)-phenyl]propargylamino}benzamidin,
- (e) 4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-methyl-N-pyridin-2-yl-aminocarbonyl)-phenyl]prop-1-ylamino}benzamidin,
- (f) 4-[3-(3-Methyl-4-pyrrolidinocarbonyl-phenyl)-propargylamino]-benzamidin,

- 166 -

- (g) 4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-N-ethylcarbonylamino)-phenyl]-propargylamino}benzamidin,
- (h) 4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-hydroxycarbonylmethylaminocarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin und
- (i) 4-{3-[2,5-Dimethyl-4-(N-isopropyl-N-hydroxycarbonylmethylcarbonyl-amino)-phenyl]-propargylamino}-benzamidin sowie deren Salze.

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, in denen Y keine Cyanogruppe enthält.

7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, in denen Y keine Cyanogruppe enthält, oder ein Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, in denen Y keine Cyanogruppe enthält, oder ein Salz gemäß Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer die Thrombinzeit verlängernder Wirkung, einer thrombinhemmender Wirkung und einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, in denen Y keine Cyanogruppe enthält, oder ein Salz gemäß Anspruch 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

- 167 -

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

Ar wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert ist und Z_1 eine Austrittsgruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 und X wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, Y' die für Y wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzt, daß eine vorhandene Amino- oder Iminogruppe durch einen üblichen Schutzrest geschützt ist, und A' eine Ethinylgruppe darstellt, umgesetzt und eine so erhaltene Verbindung gegebenenfalls anschließend katalytisch hydrolysiert und/oder von so einer erhaltenen Verbindung ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der der Ar-A-Rest eine Carboxygruppe enthält und R_5 wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert ist oder der Ar-A-Rest wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert ist und R_5 eine Amino-, Amino-C_{1..3}-alkyl-, Amidino- oder Guanidinogruppe darstellt oder der Ar-A-Rest eine Carboxygruppe enthält und R_5 eine Amino-, Amino-C_{1..3}-alkyl-, Amidino- oder Guanidinogruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, R₁, und X wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind,

Ar' und Y" die für Ar und Y in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß

Ar' eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe enthält und Y" die für Y in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnte Bedeutungen aufweist oder

Ar' die für Ar in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen aufweist und Y" eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, Amidino- oder Guanidinogruppe überführbare Gruppe oder

Ar' eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe enthält und Y" eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, Amidino- oder Guanidinogruppe überführbare Gruppe enthalten,

mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird, in der der Ar-A-Rest eine Carboxygruppe enthält und R₅ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert ist oder der Ar-A-Rest wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert ist und R₅ eine Amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, Amidino- oder Guanidinogruppe darstellt oder der Ar-A-Rest eine Carboxygruppe enthält und R₅ eine Amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, Amidino- oder Guanidinogruppe darstellt, übergeführt wird oder

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₅ eine Amidinogruppe darstellt, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel

- 169 -



in der

A, Ar, R₁ und X wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

Y'' einen der für Y in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Reste mit der Maßgabe bedeutet, daß R₅ eine Z₁-(HN=)C-Gruppe darstellt, in der

Z₁ eine Alkoxy-, Alkylthio-, Aralkoxy- oder Aralkylthiogruppe darstellt,

mit einem Ammoniumsalz umgesetzt wird, wobei gleichzeitig an eine elektronenreiche oder elektronenarme Dreifachbindung Halogenwasserstoff addiert werden kann, oder

d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₅ eine Amidinogruppe darstellt, die durch eine Hydroxygruppe substituiert ist, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, Ar, R₁ und X wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

Y'' einen der für Y in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Reste mit der Maßgabe bedeutet, daß R₅ eine Z₁-(HN=)C-Gruppe darstellt, in der

Z₁ eine Alkoxy-, Alkylthio-, Aralkoxy- oder Aralkylthiogruppe darstellt,

mit Hydroxylamin oder dessen Salzen umgesetzt wird oder

e. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Carbonyl-,

- 170 -

Imino- oder N-(C_{1..}-Alkyl)-iminogruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel I



in der

A, Ar und R₁, wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

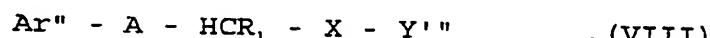
Z₂, eine Austrittsgruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

Y wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert ist und U eine Hydroxy-, Mercapto-, Hydroxycarbonyl-, Imino- oder N-(C_{1..}-Alkyl)-iminogruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

f. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Ar und/oder Y einen in-vivo abspaltbaren Rest enthalten, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, R₁, und X wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind,

Ar'' und Y''' die für Ar und Y in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß

Ar'' eine Carboxygruppe enthält und Y''' die für Y in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt Bedeutungen aufweist oder

Ar'' die für Ar in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen aufweist und

Y''' eine Amino-, Amino-C_{1..}-alkyl-, Amidino- oder Guanidino-gruppe enthält oder

Ar" eine Carboxygruppe und Y'" eine Amino-, Amino-C_{1..3}-alkyl-, Amidino- oder Guanidinogruppe überführbare Gruppe enthalten, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_s eine C_{1..8}-Alkoxycarbonylgruppe, eine R_aCO-O-(R_bCR_c)-Gruppe oder den Acylrest einer der in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten in vivo abspaltbaren Reste, wobei R_a bis R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, und

Z₃ eine nukleofuge Austrittsgruppe oder auch, wenn Ar" eine Carboxygruppe enthält, eine Hydroxygruppe bedeuten, umgesetzt wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_s eine Amidinogruppe darstellt, durch Alkylierung mit einem Halogenessigsäurederivat, durch anschließende Hydrolyse und Decarboxylierung in eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte entsprechende Amidinoverbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_s eine Hydroxyamidinogruppe darstellt, mittels katalytischer Hydrierung in eine entsprechende Amidinoverbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Doppel- oder Dreifachbindung enthält, mittels katalytischer Hydrierung in eine entsprechende gesättigte Verbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X ein Schwefelatom darstellt, mittels Oxidation in eine entsprechende Sulfinyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt wird und/oder

- 172 -

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine Tetrahydropyrazolocarbonylgruppe darstellt, mittels Oxidation in eine entsprechende 4,5-Dihydropyrazolocarbonyl-Verbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carbonylgruppe enthält, mittels einem entsprechenden Oxim in eine entsprechende Oximverbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels eines entsprechenden Amins in ein entsprechendes Amid übergeführt wird und/oder

erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Doppelbindung enthält in ihre cis/trans-Isomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/09921

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7	C07C257/18	C07D207/08	C07D277/24	C07D235/14	C07D231/12
	C07D233/54	C07D213/50	C07D333/22	A61K31/155	A61K31/40
	A61K31/415	A61P7/02			

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 805 149 A (TOYAMA CHEMICAL) 5 November 1997 (1997-11-05) page 34 -page 54; claims	1,7-9
A	WO 95 18111 A (THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY) 6 July 1995 (1995-07-06) page 28 -page 30; claims	1,7-9
A	EP 0 760 364 A (MITSUI TOATSU CHEMICALS) 5 March 1997 (1997-03-05) claims; examples	1,7-9

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

Date of mailing of the International search report

9 May 2000

17/05/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zervas, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/09921

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 805149	A 05-11-1997	AU	691361 B	14-05-1998
		AU	3936095 A	19-06-1996
		FI	972313 A	30-07-1997
		NO	972488 A	30-07-1997
		US	5877174 A	02-03-1999
		CA	2206053 A	06-06-1996
		CN	1170409 A	14-01-1998
		HU	77309 A	30-03-1998
		WO	9616947 A	06-06-1996
		JP	8231515 A	10-09-1996
WO 9518111	A 06-07-1995	US	5563158 A	08-10-1996
		AU	1400095 A	17-07-1995
		US	5691329 A	25-11-1997
EP 760364	A 05-03-1997	US	5719145 A	17-02-1998
		AU	686515 B	05-02-1998
		AU	6217296 A	08-05-1997
		JP	9124581 A	13-05-1997
		NO	963469 A	03-03-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/09921

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C257/18	C07D207/08	C07D277/24	C07D235/14	C07D231/12
C07D233/54	C07D213/50	C07D333/22	A61K31/155	A61K31/40
A61K31/415	A61P7/02			

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07C C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGEGEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 805 149 A (TOYAMA CHEMICAL) 5. November 1997 (1997-11-05) Seite 34 -Seite 54; Ansprüche	1,7-9
A	WO 95 18111 A (THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY) 6. Juli 1995 (1995-07-06) Seite 28 -Seite 30; Ansprüche	1,7-9
A	EP 0 760 364 A (MITSUI TOATSU CHEMICALS) 5. März 1997 (1997-03-05) Ansprüche; Beispiele	1,7-9

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmelde datum, aber nach dem beantragten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Anmeldedatum des Internationalen Recherchenberichts

9. Mai 2000

17/05/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patenttaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Zervas, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/09921

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 805149 A 05-11-1997	AU	691361	B	14-05-1998
	AU	3936095	A	19-06-1996
	FI	972313	A	30-07-1997
	NO	972488	A	30-07-1997
	US	5877174	A	02-03-1999
	CA	2206053	A	06-06-1996
	CN	1170409	A	14-01-1998
	HU	77309	A	30-03-1998
	WO	9616947	A	06-06-1996
	JP	8231515	A	10-09-1996
WO 9518111 A 06-07-1995	US	5563158	A	08-10-1996
	AU	1400095	A	17-07-1995
	US	5691329	A	25-11-1997
EP 760364 A 05-03-1997	US	5719145	A	17-02-1998
	AU	686515	B	05-02-1998
	AU	6217296	A	08-05-1997
	JP	9124581	A	13-05-1997
	NO	963469	A	03-03-1997